

Biopsia selectiva del ganglio centinela con  
gammacámara portátil intraoperatoria en la  
estadificación ganglionar del paciente con  
melanoma cutáneo

**Francisco Peral Rubio**



**2015**

---

# **Memoria para optar al título de Doctor por la Universidad de Sevilla**



**Dirigida por:**

**Dra. Lara Ferrándiz Pulido**

**Dr. David Moreno Ramírez**

# Índice

<b>1. Introducción</b>	<b>8</b>
1.1. Factores pronósticos de melanoma.	10
1.1.1. Características del tumor primario (T).	12
1.1.2. Estatus ganglionar (N).	15
1.1.3. Micosatélites, satelitosis y metástasis en tránsito.	16
1.1.4. Metástasis a distancia (M).	17
1.1.5. Otros Factores Pronósticos.	18
1.2. Biopsia selectiva de ganglio centinela	22
1.2.1. Concepto.	23
1.2.2. Objetivo.	24
1.2.3. Indicaciones.	25
1.2.4. Gammacámara portátil.	26
1.3. Supervivencia y biopsia selectiva del ganglio centinela	28
<b>2. Justificaciones e hipótesis</b>	<b>31</b>
<b>3. Descripción de la técnica</b>	<b>34</b>
<b>4. Objetivos</b>	<b>41</b>
<b>5. Material y métodos</b>	<b>43</b>
5.1. Tipo de estudio.	44
5.2. Ámbito.	46
5.3. Período de estudio.	46
5.4. Sujetos de estudio.	46
5.5. Estudio descriptivo de los pacientes sometidos a BSGCG.	47
5.6. Estudio de efectividad de la BSGCG.	51
5.7. Análisis identificativo de factores predictivos.	52
5.8. Estudio de supervivencia.	52
5.9. Análisis estadístico.	53



<b>6. Resultados</b>	<b>55</b>
6.1. Fase I	56
6.1.1. Población de estudio.	56
6.1.2. Estudio descriptivo de variables demográficas.	56
6.1.3. Estudio descriptivo de variables clínicas e histopatológicas.	56
6.1.4. Efectividad y BSGCG.	59
6.2. Fase II	62
6.2.1. Estudio descriptivo de variables demográficas.	62
6.2.2. Estudio descriptivo de variables clínicas e histopatológicas.	63
6.2.3. Estudio de factores predictivos de GC positivo.	74
6.2.4. Estudio predictivo de afectación metastásica.	77
6.2.5. Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.	79
<b>7. Discusión</b>	<b>86</b>
7.1. Biopsia selectiva del ganglio centinela guiada mediante gammacámara portátil y efectividad.	88
7.2. Biopsia selectiva del ganglio centinela guiada mediante gammacámara portátil y morbilidad.	91
7.3. Factores predictivos del estado del ganglio centinela y de la afectación metastásica.	92
7.4. Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad y BSGCG.	99
<b>8. Conclusiones</b>	<b>103</b>
<b>9. Bibliografía</b>	<b>106</b>

## Abreviaturas

AJCC American Joint Committee on Cancer

BSGC Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela

BSGCG Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela guiada mediante gammacámara portátil

FDA Food and Drug Administration

GC Ganglio Centinela

HR Hazard Ratio

IM Índice mitótico

KW Kruskal-Wallis

LMM Lentigo Maligno Melanoma

MES Melanoma de Extensión Superficial

MLA Melanoma Lentiginoso Acral

MN Melanoma Nodular

MSTL Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial

MW Mann-Whitney

OR Odds Ratio

SG Supervivencia global

SLE Supervivencia libre de enfermedad

# Introducción

*Factores Pronósticos del Melanoma Cutáneo*

*Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela*

*Supervivencia y Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela*

El melanoma cutáneo es un tumor de origen melanocítico con una incidencia y mortalidad en aumento<sup>1</sup>. Dado su potencial agresivo con gran capacidad de invasión linfática y vascular especialmente en estadios avanzados le confieren un manejo especial tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico.

En este contexto el estatus ganglionar en pacientes con melanoma, representa un indicador pronóstico fundamental de recurrencia y supervivencia, y el número de ganglios afectados por el tumor en la disección se relaciona directamente con el pronóstico del paciente. Por ello, el estudio exhaustivo de las regiones ganglionares se ha convertido en una fase esencial del manejo del paciente con melanoma<sup>2,3</sup>. De tal forma que la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) representa la herramienta más importante para determinar el estatus ganglionar. Se trata de una técnica de estadificación y no terapéutica<sup>4,5</sup>, de tal forma que deben hacerse los máximos esfuerzos en desarrollar la técnica con la mínima morbilidad operatoria posible. En este sentido, la incorporación de la gammacámara portátil a la técnica, ha supuesto un avance tanto en efectividad como en disminución de la morbilidad quirúrgica<sup>6</sup>.

El presente estudio describe la técnica de biopsia selectiva de ganglio centinela radioguiada mediante gammacámara portátil (BSGCR) y analiza los resultados relacionados con la capacidad de la técnica para la detección y disección del ganglio centinela (GC), los indicadores de morbilidad quirúrgica derivados de la misma, así como los datos relativos a la supervivencia del paciente con melanoma intervenido mediante esta técnica.

## 1.1 Factores pronósticos en melanoma cutáneo.

Una amplia variedad de variables clínico-patológicas han sido consideradas a lo largo de los años como predictores pronósticos en el paciente con melanoma. Sin embargo, a pesar de esta amplia variedad de factores pronósticos potenciales, la predicción exacta del pronóstico a título individual continúa resultado compleja. No obstante, determinados factores sí han demostrado un mayor poder predictivo, demostrándose como factores independientes de otras variables.

El estadio clínico de la enfermedad según la clasificación TNM<sup>2</sup> (Tabla 1) y el espesor de Breslow son considerados actualmente los factores pronósticos de mayor importancia en el paciente con melanoma. Actualmente se ha comprobado que en el momento del diagnóstico, el pronóstico del melanoma depende principalmente de la existencia de metástasis a distancia, y en ausencia de estas del estatus ganglionar regional y, en aquellos casos de enfermedad limitada a la piel, el pronóstico del paciente viene determinado por la profundidad que el tumor haya alcanzado, expresada como índice de Breslow<sup>7,8,9,10</sup>.

**Tabla 1. Melanoma cutáneo. Clasificación TNM.**  
*American Joint Committee on Cancer, 2009<sup>2</sup>*

Clasificación T	Espesor Breslow	Ulceración/Mitosis
T1	≤1.0 mm	a: sin ulceración o <1 mitosis b: con ulceración o ≥1 mitosis
T2	1.01-2.0 mm	a: sin ulceración b: con ulceración
T3	2.01-4.0 mm	a: sin ulceración b: con ulceración
Clasificación N	Nº de ganglios metastáticos	Tipo de afectación ganglionar
N1	1 ganglio	a: micrometástasis* b: macrometástasis**
N2	2-3 ganglios	a: micrometástasis* b: macrometástasis**
N3	4 o más ganglios metastáticos o metástasis en tránsito o satelitosis sin ganglios metastáticos	
Clasificación M	Localización	LDH sérica
M1a	Piel distante, subcutánea o metástasis linfática	Normal
M1b	Metástasis pulmonares	Normal
M1c	Otras metástasis viscerales	Normal
	Cualquier metástasis a distancia	Elevada

\*: micrometástasis se definen tras el estudio de la biopsia del ganglio centinela o de la linfadenectomía electiva.

\*\*: Macrometástasis se definen como las metástasis linfáticas clínicamente detectables y confirmadas mediante linfadenectomía terapéutica o cuando las metástasis linfática muestran afectación extracapsular macroscópica.

**Tabla 2. Melanoma cutáneo. Estadios clínicos***American Joint Committee on Cancer, 2009*

Estadios clínicos				Estadios Patológicos		
	T	N	M	T	N	M
0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	T4b	N0	M0
III	Cualquier T	Cualquier N	M0	T1-4a	N1a	M0
				T1-4a	N2a	M0
				T1-4b	N1a	M0
				T1-4b	N2a	M0
				T1-4a	N1b	M0
				T1-4a	N2b	M0
				T1-4a/b	N2c	M0
				T1-4b	N1b	M0
				T1-4b	N2b	M0
				Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	Cualquier M	Cualquier T	Cualquier N	Cualquier M
AJCC, American Joint Committee on Cancer.						

### 1.1.1 Características del tumor primario (T).

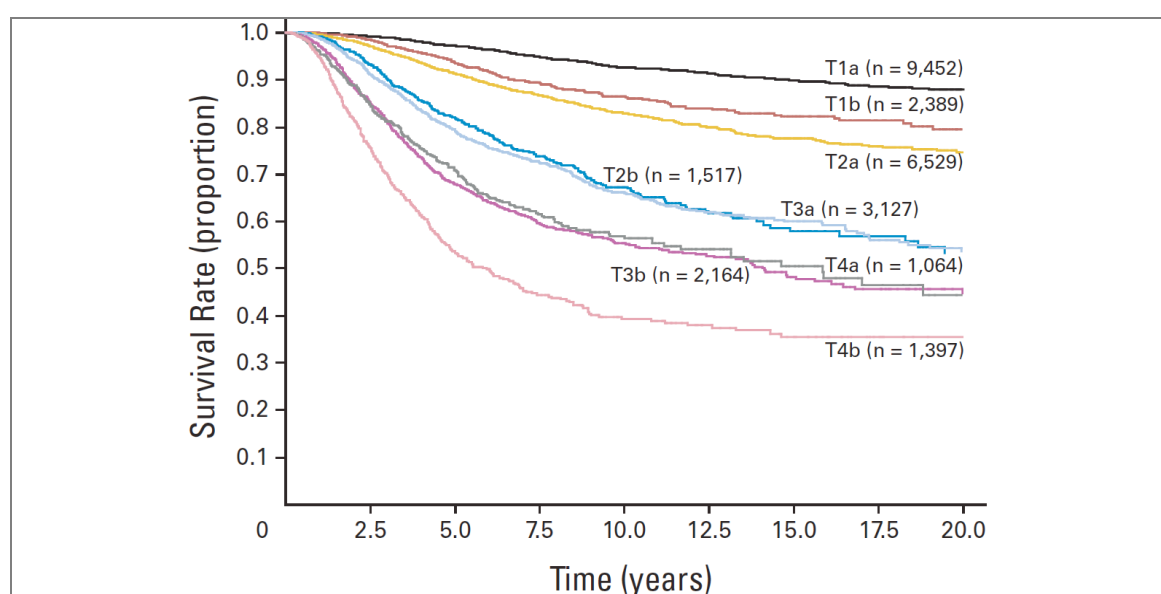
#### *Índice de Breslow.*

Para determinar la profundidad del tumor se requiere la evaluación histológica cuidadosa de toda la pieza por un patólogo experimentado. Se mide en milímetros con un micrómetro ocular, desde la capa granulosa o, si hay ulceración, desde la base de ésta, hasta la máxima profundidad identificable que alcancen las células del melanoma. En muchos casos es necesaria la realización de técnicas de inmunohistoquímica (melan A, HMB- 45) para determinar con exactitud el nivel de invasión.



El sistema de estadificación actual TNM de 2009<sup>2</sup> incluye los siguientes intervalos de espesor tumoral ( $\leq 1\text{mm}$ , de 1,01 a 2mm, de 2,01 a 4mm y  $>4\text{mm}$ ) (tabla 1). El espesor de Breslow representa un indicador indirecto de masa tumoral, fácilmente reproducible y con un alto valor pronóstico (figura 1).

**Figura 1.** Supervivencia global del paciente con melanoma en función de la estadificación del tumor primario (estadio T). Clasificación TNM. *American Joint Committee on Cancer* 2009<sup>2</sup>



### Índice mitótico.

La última versión del TNM de 2009 incluye el recuento de mitosis como el segundo factor predictor de supervivencia más potente, después del espesor de Breslow, en el paciente con melanoma, sustituyendo además al nivel de Clark en la definición de estadio T1a vs T1b (tabla 1). El umbral de mitosis que presentó una correlación pronóstica más significativa fue de al menos 1 mitosis/mm<sup>2</sup>, umbral que queda establecido para la definición

de estadio clínico IB. Además, se ha demostrado una correlación intensamente significativa entre un índice mitótico (IM) creciente y un descenso de las tasas de supervivencia<sup>11</sup>.

### ***Ulceración histológica.***

Definida como la ausencia de epidermis sobre el melanoma primario, se mantiene en la nueva clasificación de la AJCC de 2009<sup>2</sup> como factor pronóstico independiente en el paciente con enfermedad localizada, influyendo también en el pronóstico incluso en los casos con afectación ganglionar regional; se trata, por tanto, de la única característica del tumor primario que tiene un efecto en el pronóstico del paciente con enfermedad en estadio III. Las tasas de supervivencia de los pacientes con melanoma ulcerado son proporcionalmente inferiores a las de los pacientes con tumores no ulcerados con el mismo T, pero muy similares a la de los pacientes con tumores no ulcerados de T inmediatamente superior (tabla 1).

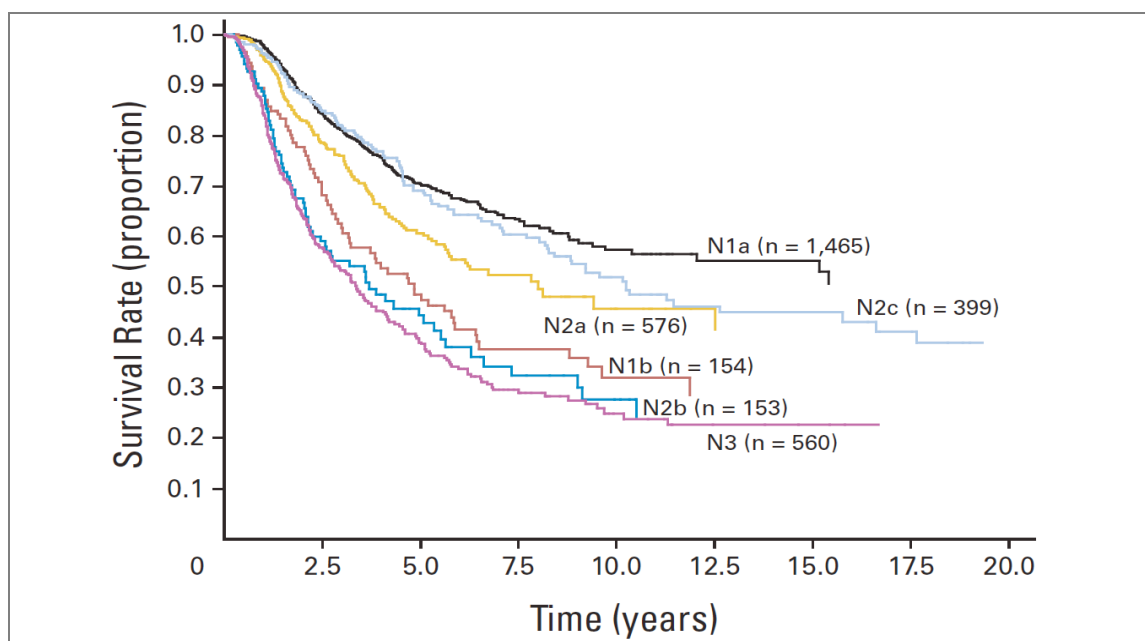
### ***Niveles de Clark.***

Aunque este marcador pronóstico ha sido reemplazado de la nueva clasificación TNM de 2009<sup>2</sup>, mantiene su interés en aquellos pacientes en los que no pueda ser medido el índice mitótico para la clasificación de melanomas T1. El nivel de Clark califica el espesor del tumor primario en función de la invasión de cada una de las capas anatómicas de la piel. Ha resultado un indicador de interés en áreas de piel fina (pabellón auricular, cuello, etc.), en las que un melanoma fino, con Breslow inferior a 1mm (T1), puede alcanzar un nivel V de Clark<sup>12</sup>.

### 1.1.2 Estatus Ganglionar (N).

La presencia o ausencia de enfermedad regional ganglionar o estatus ganglionar representa un indicador pronóstico fundamental de recurrencia y supervivencia, y el número de ganglios afectados por el tumor en la disección se relaciona directamente con el pronóstico del paciente. Por ello, el estudio exhaustivo de las regiones ganglionares se ha convertido en una fase esencial del manejo del paciente con melanoma. En la última clasificación de la AJCC<sup>2</sup>, tanto el número de ganglios linfáticos metastásicos como el tamaño de dichas metástasis son considerados factores predictores del pronóstico. A mayor número de ganglios linfáticos metastásicos en una región ganglionar el estadio clínico será más avanzado (tablas 1 y 2). Respecto al tamaño de las metástasis, la presencia de macrometástasis detectables clínicamente y confirmadas mediante PAAF o biopsia ganglionar predice un peor pronóstico que la demostración de micrometástasis<sup>13</sup> mediante biopsia del ganglio centinela. Dentro del concepto de macrometástasis se incluyen aquellos ganglios metastásicos que aun no siendo clínicamente detectables presentan en el estudio histopatológico rotura de la cápsula y extensión extracapsular, habiendo presentado estos pacientes una supervivencia inferior a los casos con micrometástasis (figura 2).

**Figura 2.** Supervivencia global del paciente con melanoma en función de la estatus ganglionar (estadio N). Clasificación TNM de la American Joint Committee on Cancer 2009<sup>2</sup>



### 1.1.3 Microsatélites, satélites y metástasis en tránsito.

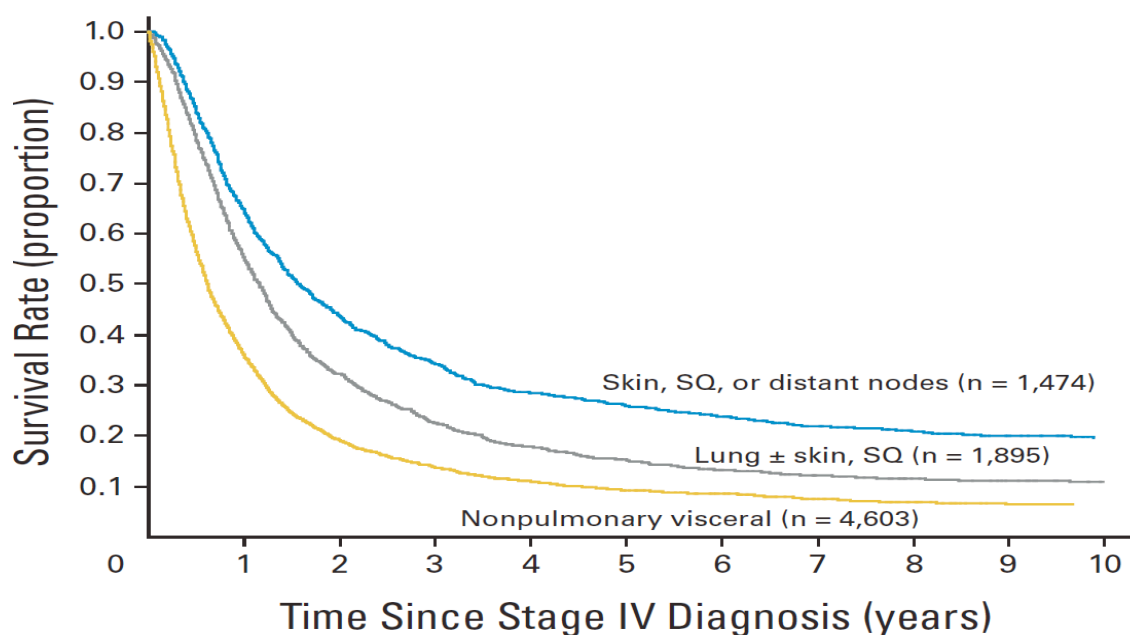
La presencia de microsatélites histológicos, satelitosis clínicas y metástasis en tránsito son incluidas bajo el concepto metástasis intralinfática. La base de datos de la AJCC de 2009<sup>2</sup> proporciona, por primera vez, datos sobre supervivencia de pacientes con metástasis intralinfáticas, con mejores resultados de supervivencia que los proporcionados en la literatura hasta ahora. No obstante, el pronóstico del paciente con metástasis intralinfática continúa encontrándose más cercano al de la enfermedad ganglionar regional que al del paciente con enfermedad limitada a la piel (tabla 1) y por tanto, la presencia de estas microsatélites o tránsitos define un pronóstico similar al de la enfermedad ganglionar (N2c) a pesar de la ausencia de metástasis ganglionar regional (tabla 1). En cuanto a la definición de microsatélites histológicos o satélites microscópicas, el documento de la AJCC de 2009 las define como nidos discontinuos de células metastásicas de más de 0,05mm de diámetro y que están claramente separados del foco tumoral primario por dermis normal y a una distancia de al menos 0,3mm; el pronóstico

derivado de la presencia de microsátélites es similar al del paciente con satélites clínicamente detectables, y por tanto permite la clasificación en la categoría N2c.

#### **1.1.4 Metástasis a distancia (M).**

En cuanto al paciente con metástasis a distancia se han definido varios subgrupos pronósticos en función de la localización de la metástasis (tablas 1 y 2), resultando en un mejor pronóstico aquellos pacientes con metástasis no viscerales (piel, tejido celular subcutáneo o ganglios a distancia)<sup>2</sup>. Los pacientes con metástasis viscerales han demostrado un acortamiento significativo de la supervivencia. Dentro de los pacientes con metástasis viscerales, aquellos con metástasis pulmonares presentan un mejor pronóstico que los pacientes con metástasis en otros órganos. En cuanto a la elevación de la LDH, siempre que se descarten otras posibilidades, esta elevación es considerada un factor predictor de supervivencia altamente significativo en el paciente con estadio IV, asignando directamente la categoría M1c independientemente de la localización de las metástasis a distancia (figura 3).

**Figura 3.** Supervivencia global del paciente con melanoma en función de la afectación metastásica a distancia (estado M). Clasificación TNM de la American Joint Committee on Cancer 2009<sup>2</sup>



### 1.1.5 Otros factores pronósticos.

#### **Localización.**

Aunque en algunos estudios se ha comprobado como factor pronóstico independiente<sup>14</sup>, esta no se incluye en el sistema de estadificación TNM. Los pacientes con lesiones localizadas en las extremidades, excepto en manos y pies, presentan un mejor pronóstico que cuando el melanoma se localiza en el tronco y polo cefálico. Globalmente, las localizaciones que revisten un peor pronóstico son las manos, pies, y el cuero cabelludo. Los melanomas axiales y acrales (manos y pies) han demostrado también un peor pronóstico que los melanomas en localizaciones no acrales de las extremidades<sup>15</sup>.

### **Edad.**

Aunque no es un factor considerado en el sistema de clasificación TNM de la AJCC, varios estudios han demostrado una influencia de la edad del paciente sobre el pronóstico final, estableciendo que los pacientes mayores de 65 años, especialmente varones muestran un peor pronóstico que los pacientes más jóvenes<sup>16</sup>. Además, en los pacientes de edad avanzada la presencia de metástasis a distancia es más frecuente que en jóvenes, los cuales desarrollan con más frecuencia enfermedad locorregional. La inmunodepresión, propia de la edad avanzada, probablemente sea la causa de la rápida progresión de la enfermedad en estos casos.

### **Sexo.**

Los resultados de los diferentes estudios son contradictorios, aunque parece que las mujeres tienen un pronóstico ligeramente mejor, ya que suelen presentar melanomas más finos, localizados en las extremidades y no ulcerados. En los varones son algo más frecuentes los melanomas del tronco, gruesos y ulcerados. Algunos estudios demuestran que el sexo es una variable independiente y que los varones tienen peor pronóstico<sup>17</sup>.

### **Regresión.**

La regresión del melanoma es actualmente un concepto en debate, tanto en lo que se refiere a su significado histológico o definición, como en cuanto a su impacto sobre el pronóstico final del paciente. Existen trabajos en los que no se confirma un peor pronóstico en los melanomas con regresión, mientras que en otros sí se demuestra un significado pronóstico en melanomas finos, de menos de 0,76mm de Breslow. Actualmente, la regresión histológica es considerada para la toma de decisiones sobre la biopsia del ganglio centinela, indicándose esta técnica en aquellos melanomas con Breslow 0,75-1mm en presencia de regresión histológica significativa.

### ***Patrones de crecimiento del melanoma.***

En cuanto al tipo clínico-patológico de melanoma (melanoma de extensión superficial, melanoma nodular, lentigo maligno melanoma y melanoma lentiginoso acral) no parece que exista una influencia de estas formas de crecimiento sobre el pronóstico del paciente<sup>9</sup>. Sin embargo, debido a que el melanoma nodular se caracteriza por un crecimiento infiltrativo desde el inicio de su desarrollo, este suele presentar peor pronóstico que el melanoma de extensión superficial. Por ello, no se acepta actualmente que la forma clínico-patológica de melanoma determine el pronóstico del paciente de forma independiente al espesor del tumor o al estadio clínico<sup>7</sup>.

### ***Invasión vascular.***

La invasión vascular por células del melanoma se encuentra directamente relacionada con la profundidad del tumor primario. Aunque ha sido considerada en algunos estudios como factor independiente de mal pronóstico, esto no se ha confirmado en la actualidad<sup>17</sup>.

### ***Otros factores de mal pronóstico.***

***Sociodemográficos:*** Recientemente se ha publicado la existencia de factores externos al tumor que influyen en el retraso del diagnóstico del melanoma cutáneo y por tanto en un empeoramiento importante del pronóstico, como son vivir solo o tener un bajo nivel educativo y socioeconómico<sup>18</sup>.

***Tasa de crecimiento.*** Tejera et al<sup>19</sup> evaluaron la tasa de crecimiento (TC) de los melanomas y su asociación con varios factores clínicos y patológicos y su utilidad como marcadores pronósticos de los melanomas cutáneos primarios invasivos. Para ello la TC de los melanomas se calculó como la relación entre el grosor del tumor y tiempo de

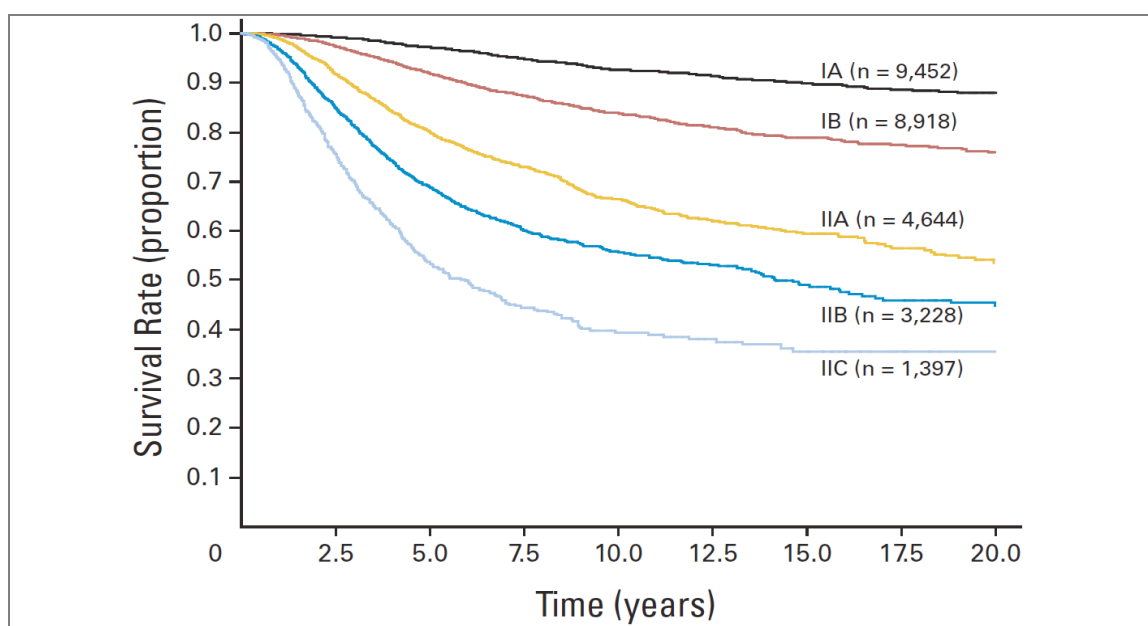


desarrollo, tal como se obtiene de la historia clínica (en milímetros por mes), mostrando una asociación significativa entre los melanomas con una TC superior a 0,4mm por mes y una edad igual o superior a los 65 años, el sexo masculino, el melanoma nodular, el grosor del tumor, el grado de invasión, la presencia de ulceración y un alto índice mitótico. La TC resultó ser estadísticamente significativa como factor pronóstico independiente para la supervivencia global ( $p=0,024$ ).

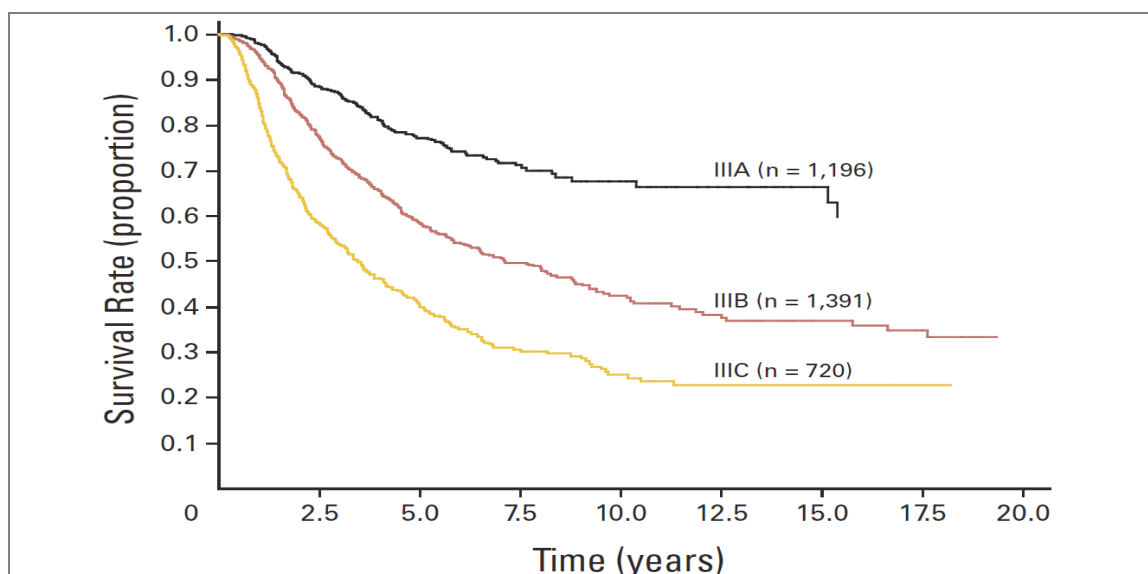
### **Sistema De Estadificación Del Melanoma**

Partiendo de estos factores pronósticos la revisión de 2009 de la *AJCC*<sup>2</sup> actualiza el sistema clasificatorio vigente manteniendo la definición de un estadio clínico en función de las características clínico-patológicas del tumor primario (T), de los ganglios regionales (N) y de la enfermedad a distancia (tablas 1 y 2). Esta estadificación permite también la estimación del pronóstico de supervivencia del paciente en función del estadio clínico en el que fuese clasificado (figura 4 y 5).

**Figura 4.** Supervivencia global del paciente con melanoma en función de la estadificación clínico-patológica (estadio III). Clasificación TNM de la American Joint Committee on Cancer 2009<sup>2</sup>



**Figura 5.** Supervivencia global del paciente con melanoma en función de la estadificación clínico-patológica (estadios I-II). Clasificación TNM de la American Joint Committee on Cancer 2009<sup>2</sup>



## 1.2. Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela

El estatus ganglionar representa un indicador pronóstico fundamental de recurrencia y supervivencia<sup>4,5,6</sup>, por lo tanto el diagnóstico del mismo representa una parte fundamental en el estadiaje del paciente con melanoma. Desde el punto de vista diagnóstico del estatus ganglionar se realiza una exploración física, así como técnicas de imagen como la ecografía ganglionar y el TAC. No obstante la prueba fundamental para determinar el estatus ganglionar en paciente con melanoma es la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC), ya que el número de ganglios afectados por el tumor en la disección se relaciona directamente con el pronóstico del paciente. Por ello, el estudio exhaustivo de las regiones ganglionares mediante esta técnica se ha convertido en una fase esencial del manejo del paciente con melanoma.

## 1.2 Concepto.

La BSGC consiste en la detección y estudio histopatológico selectivo de uno o varios ganglios de determinada región ganglionar que se corresponden con aquellos ganglios linfáticos con mayor riesgo de recibir metástasis por vía linfática directamente desde el melanoma primario. Este estudio selectivo proporciona información sobre el estatus de toda la región ganglionar sin necesidad de realizar una linfadenectomía completa. En base a la teoría del ganglio centinela, en caso de ausencia de afectación metastásica del GC se asume la ausencia de metástasis en el resto de la región ganglionar, y por tanto sin necesidad de completar procedimientos terapéuticos posteriores sobre la región linfática; en el caso contrario de afectación metastásica del GC, se asume la posibilidad de afectación del resto de ganglios de la región ganglionar, por lo que se procederá a la disección ganglionar completa de dicha región. El concepto de GC ha sufrido modificaciones desde su descripción inicial. El adecuado entendimiento de la técnica, su realización, expectativas y resultados se basa en la comprensión adecuada de este concepto de GC. Debe considerarse el GC como aquel ganglio o ganglios que reciben drenaje linfático directo desde el área en la que asienta el tumor primario<sup>20</sup>. Partiendo de este concepto se han descrito criterios clínicos que permiten su correcta identificación durante la práctica de la BSGC (tabla 3).

**Tabla 3.** Definición operatoria del ganglio centinela

- 
- Ganglio de color azulado<sup>1</sup>
  - Ganglio con un vaso aferente de color azul<sup>1</sup>
  - Ganglio con un ratio de actividad in vivo de 3:1 (radioactividad del GC en el campo operatorio/radioactividad de áreas vecinas) o una ratio ex vivo de 10:1 (GC ex vivo/campo operatorio post-disección)<sup>2</sup>

<sup>1</sup>En BSGC realizada con

inyección previa de azul de isosulfan o similares; <sup>2</sup>En BSGC realizada con gammasonda acústica.

---

La BSGC evita la linfadenectomía electiva, y sus complicaciones, técnica que en el 80% de los casos resultaba innecesaria en tanto que se estima en un 20% los melanomas primarios de riesgo intermedio que presentan metástasis ganglionar al diagnóstico. En este 20% de pacientes con metástasis ganglionar subclínica, la BSGC posibilita la disección ganglionar terapéutica precoz<sup>21</sup>.

### 1.2.1 Objetivo.

El objetivo principal de la BSGC es conocer el estatus ganglionar, es decir, la presencia o ausencia de metástasis. En este sentido, la BSGC es considerada actualmente el mejor medio de estadificación ganglionar del paciente con melanoma. Por ello, a pesar de la importancia de esta información en la toma de decisiones en el paciente con melanoma, la BSGC no ha demostrado beneficio en cuanto a supervivencia. Durante la última década se ha discutido sobre la finalidad terapéutica o pronóstica de la BSGC. Los resultados del *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial* (MSTL) de Morton y cols.<sup>5</sup> establecen las ventajas e indicaciones de la BSGC en base a una amplia muestra prospectiva de pacientes con melanoma con índice de Breslow entre 1,20 y 3,50mm. En este estudio aleatorizado y controlado se comparó un grupo de pacientes sometidos a BSGC y linfadenectomía regional en caso de GC positivo, con un grupo en el que se procedió a seguimiento clínico y linfadenectomía terapéutica en caso de detectar clínicamente la presencia de metástasis regionales. Efectivamente, la BSGC no demostró beneficio en cuanto a supervivencia global del paciente con melanoma; sin embargo, este ensayo demostró claramente que la BSGC proporciona importante información pronóstica e identifica pacientes con metástasis ganglionar cuya supervivencia puede prolongarse mediante la práctica de una linfadenectomía completa. Además, se observó que las metástasis ganglionares clínicamente ocultas pueden ser detectadas mediante BSGC en

un período medio de 16 meses, significativamente más corto que para la detección de metástasis ganglionares mediante la exploración física. Finalmente, el análisis interino del ensayo de Morton y cols<sup>5</sup>. demostró que la supervivencia global fue similar en los dos grupos de estudio, pero entre los pacientes con metástasis ganglionar, la supervivencia a los 5 años fue superior en el grupo de BSGC positiva con linfadenectomía posterior frente a los del grupo de observación (72% vs 52%,  $p=0,004$ ). Además, la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue superior en el grupo de BSGC que en el grupo de observación clínica (78% vs 73%,  $p=0,009$ ). Datos que posteriormente se han corroborado a 10 años<sup>6</sup>. En definitiva este ensayo proporciona el máximo nivel de evidencia a favor de la BSGC como procedimiento de estadificación y para el control regional inmediato de la enfermedad en pacientes con melanoma de riesgo intermedio.

### 1.2.2 Indicaciones de la BSGC.

Teniendo en cuenta el objetivo aceptado de la BSGC, y la evidencia disponible, las indicaciones aceptadas<sup>22</sup> para la práctica de la BSGC se describen en la tabla 4. La intención de estadificación aceptada para la BSGC lleva a valorar con cautela aquellas localizaciones del GC en las que la técnica pueda asociarse con una mayor morbilidad quirúrgica; este es el caso de la identificación de GC en la parótida y la cadena ilíacoobturatriz.

En el primero caso, la BSGC implicaría la práctica de una hemiparotidectomía superficial, mientras que en el segundo caso hace preciso el abordaje mediante laparotomía. Por ello, en ambas situaciones deben tenerse en cuenta factores del paciente, especialmente la edad y situación física (índice Karnofsky, ECOG-*performance status*), así como otros factores de alto riesgo de recaída ganglionar del melanoma. Esta decisión, debe tomarse en cualquier caso en el ámbito de un comité local de melanoma.

**Tabla 4.** Criterios de selección recomendados para la indicación de la biopsia selectiva del ganglio centinela en pacientes con melanoma

<b>Indicaciones</b>
Melanoma cutáneo primario con espesor de Breslow ( $\geq T1b$ ): <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 1\text{mm}</math></li> <li>• <math>&lt;1\text{mm}</math> + ulceración y/o <math>&gt;1</math> mitosis/<math>\text{mm}^2</math>, y/o Clark <math>\geq IV</math> si no es posible determinar índice mitótico</li> </ul> Ausencia de ganglios regionales clínicamente palpables <sup>1</sup>
<b>Contraindicaciones</b>
<b>Absolutas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad grave intercurrente, infección activa</li> <li>• Mal estado general</li> <li>• Enfermedad metastásica</li> <li>• Exéresis de tumor primario con márgenes amplios (<math>&gt;1\text{cm}</math>)</li> <li>• Cirugía radical o radioterapia del territorio ganglionar a estudiar</li> <li>• No entendimiento pleno de la naturaleza y objetivos de la técnica</li> </ul> <b>Relativas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteración del drenaje linfático de la zona: cobertura mediante injerto/colgajo, infección activa.</li> <li>• Edad avanzada, superior a 70 años.</li> </ul> <b>Situaciones especiales</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Embarazo</i><sup>3</sup>: no está contraindicada, pero se recomienda valorar de forma individualizada optimizando la técnica.</li> <li>• <i>Lactancia</i><sup>4</sup>: interrumpir lactancia hasta 24 horas después de la técnica.</li> <li>• <i>Niños y adolescentes</i>: no está contraindicada, pero precisa de valoración individualizada del riesgo.</li> </ul>

### 1.2.3 Gammacámara portátil.

Aceptando la utilidad de la BSGC como técnica de estadificación y no terapéutica<sup>4,5,6</sup> deben hacerse esfuerzos en desarrollar la técnica con la máxima capacidad de disección del ganglio centinela y mínima morbilidad operatoria posible.

Con estos dos objetivos, mejora de la sensibilidad, y descenso de la morbilidad quirúrgica, el Departamento de Dermatología y el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Virgen Macarena incorporaron una gammacámara portátil (Sentinella®), que empleada en el período intraoperatorio podría mejorar la tasa de identificación del GC con una baja tasa de complicaciones quirúrgicas.

Antes de la introducción de la gammacámara portátil, el abordaje quirúrgico se realizaba con unas imágenes estáticas tomadas después de la inyección de Tecnecio nanocoloide el día anterior e inmediatamente antes de la intervención, se procedía entonces al marcaje sobre la piel, que correspondían con las proyecciones anterior y lateral del supuesto GC<sup>23</sup>. Ya en quirófano se localizaba la incisión de forma aproximada mediante la sonda acústica, lo cual a veces planteaba problemas por la posición del paciente, el espesor de tejido celular subcutáneo, o profundidad del GC, y también por la contaminación acústica procedente del área del tumor primario<sup>24</sup>.

La gammacámara portátil utilizada durante el período intraoperatorio aporta esencialmente una mejor sensibilidad en la detección y extracción de ganglios centinela<sup>11</sup> y se ha incorporado de forma importante a múltiples procedimientos quirúrgicos oncológicos<sup>25,26,27,28,29,30,31,32</sup>. Inicialmente nos localiza mediante un mapa real, la posible localización del GC, marcándonos el lugar exacto del abordaje quirúrgico y haciendo por lo tanto que la longitud necesaria de la incisión se menor. Una vez extraído el GC, y mediante un estudio ex vivo de la lesión disecada, nos confirma mediante captación que se trata del ganglio centinela. Por último, nos confirma si hemos realizado la disección completa del GC, mediante una imagen sobre el campo quirúrgico, donde observaremos la desaparición de la captación marcada anteriormente a la disección, confirmándonos en el mismo acto operatorio la disección ganglionar<sup>32</sup>. Anteriormente a la utilización de esta técnica, una vez extraído el ganglio identificado como centinela se procedía a un rastreo con la sonda acústica durante el que resultaba difícil diferenciar captaciones traza o contaminantes de captaciones procedentes de segundos GC ocultos tras la hipercaptación de un GC gammagráficamente predominante. De la misma forma, la identificación intraabdominal de GC y la captación contaminante procedente del área del tumor primario dificultaban igualmente la correcta identificación del GC<sup>24</sup>

### 1.3. Supervivencia y BSGC.

El manejo del área ganglionar regional en el melanoma ha sido controvertido desde que se recomendó la linfadenectomía electiva completa para todos los pacientes con melanoma, independientemente de si había evidencia clínica o no de metástasis ganglionares regionales. Este abordaje exponía a todos los pacientes a complicaciones derivadas de dicha técnica incluidos incluso los pacientes que probablemente no se beneficiasen de este procedimiento. En este contexto surgió la biopsia selectiva del ganglio centinela que fue introducida para la gestión individualizada de los pacientes con melanoma de riesgo intermedio y alto<sup>4</sup>.

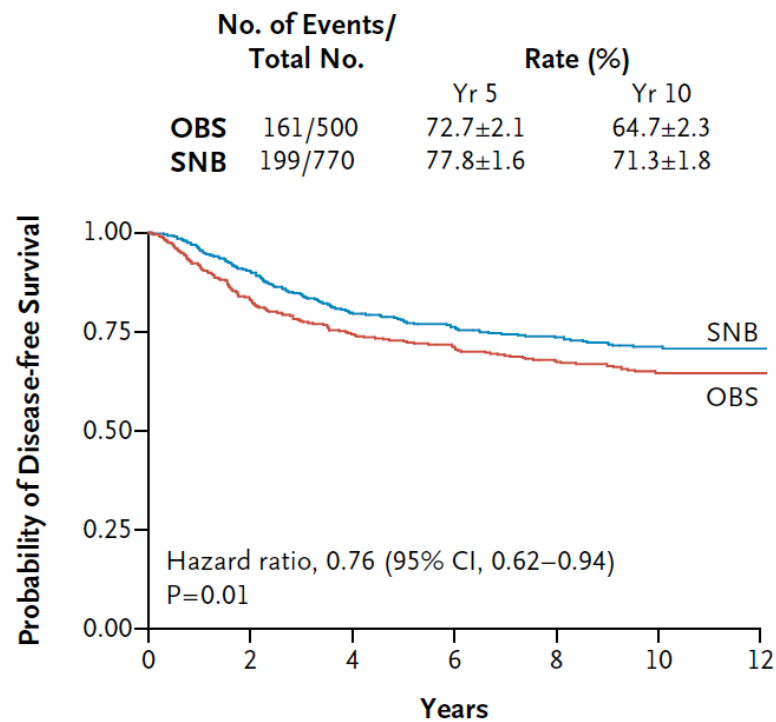
La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) es el abordaje estándar para el manejo de los pacientes con melanoma en los cuales existe un riesgo de metástasis ganglionar regional. Los resultados del MSTL-I de Morton y cols.<sup>5</sup> establecen las ventajas e indicaciones de la BSGC datos basados en el impacto de dicha técnica en la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 10 años. MSLT-I<sup>6</sup> comparó los resultados de 2001 pacientes con melanoma cutáneo sometidos a cirugía y observación (con linfadenectomía en caso de recidiva ganglionar) con cirugía y biopsia del ganglio centinela (con linfadenectomía en caso de positividad). Los resultados confirman que la biopsia del ganglio centinela determina el estado patológico de la cuenca ganglionar en el 96% de los casos y es el indicador pronóstico más potente. Tal información pronóstica es especialmente importante en vista de los regímenes aprobados recientemente de terapia adyuvante y la continua necesidad para evaluar nuevos enfoques para los mismos. Estos datos actuales, también confirman que a largo plazo que la gestión de los resultados de la BSGC protegen a los pacientes de la recurrencia del melanoma, en particular de la recurrencia ganglionar. Aunque las metástasis ganglionares pueden por lo general ser tratadas quirúrgicamente en el momento de la presentación clínica, tales recurrencias están asociadas sustancialmente con la calidad de vida del



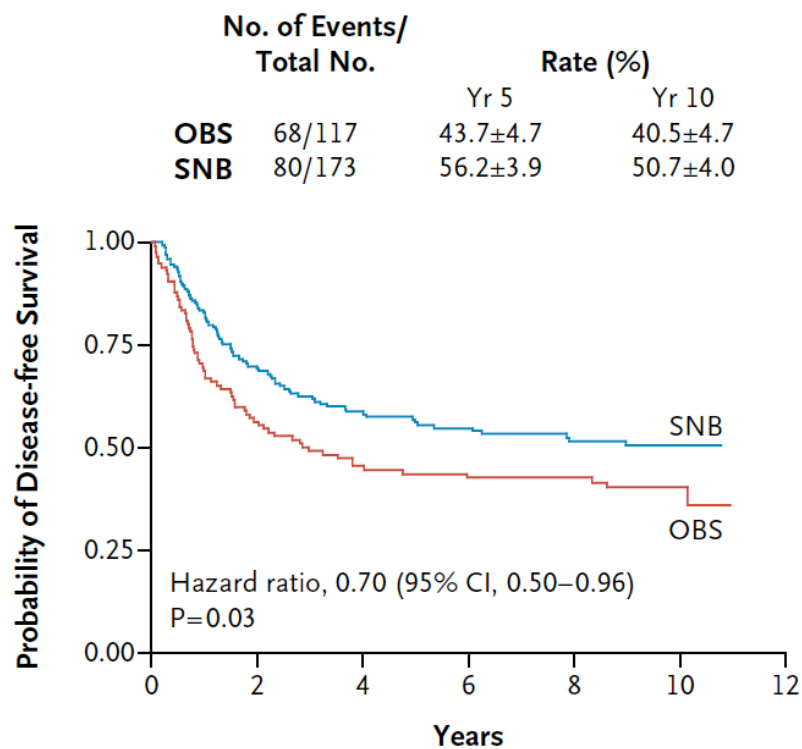
paciente y de forma significativa con un aumento del riesgo de morbilidad a largo plazo después de la disección completa de los ganglios linfáticos. Por estas razones, la supervivencia libre de enfermedad ha sido aceptado como punto final válido para los ensayos quirúrgicos y estudios de drogas, aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA). No se encontraron diferencias en supervivencia a 10 años en el conjunto de la población estudiada; sin embargo, la tasa de SLE a 10 años mejoró significativamente en el grupo de melanomas con espesor de Breslow intermedio, definidos en el estudio como aquellos entre 1,2 a 3,5 mm, en el que se realizó la técnica de la biopsia del ganglio centinela (71,3% vs 64,7%) y en el grupo de melanomas de más de 3.5 mm (50,7% vs 40,5%) (figura 6 y 7). Aunque algunos pacientes con metástasis ganglionares de los melanomas con espesor grueso pueden beneficiarse de una linfadenectomía, los hallazgos de este estudio sugieren que el momento de la intervención no es tan crítica como lo es para los pacientes con melanomas de espesor intermedio.

Este estudio también incluyó 340 pacientes con melanomas <1.20 mm. Sin embargo, existieron pocos eventos en este subgrupo que permitiesen analizar los resultados. Los resultados obtenidos en el ensayo MSLT-I aumentan la evidencia sobre el uso de la biopsia selectiva del ganglio centinela en pacientes con melanoma de espesor intermedio, y su consideración para pacientes con melanomas de más de 3.5 mm.

**Figura 6.** Supervivencia libre de enfermedad a 10 años en pacientes con melanoma de espesor intermedio para el grupo sometido a observación y el grupo de BSGC.



**Figura 7.** Supervivencia libre de enfermedad a 10 años en pacientes con melanoma de espesor grueso para el grupo sometido a observación y el grupo de BSGC.



## Justificaciones e Hipótesis

La BSGC es la técnica más precisa actualmente para determinar el estatus ganglionar de los pacientes con melanoma. Este estatus ganglionar va a afectar directamente al manejo y pronóstico de los pacientes con melanoma, por tanto se requiere una técnica con una alta fiabilidad y efectividad. Por otro lado, al tratarse de una técnica estadificadora y no terapéutica, se deben realizar los máximos esfuerzos para que la prueba presente la mínima morbilidad quirúrgica posible.

La técnica clásica de BSGC, utilizaba como procedimiento para el mapeo intraoperatorio del ganglio centinela, la tinción con azul de isosulfan y la sonda acústica, para la detección del radiotrazador  $^{99}\text{Tc}$  inyectado el día anterior perilesionalmente. Actualmente se ha realizado la incorporación de la gammacámara portátil a la BSGC como herramienta en el procedimiento de mapeo intraoperatorio. Esta nueva herramienta ha podido suponer un avance en la técnica, aportando una posible mejora tanto en la fiabilidad como en disminución de la morbilidad quirúrgica, cuestiones que se pretenden analizar en el presente estudio. Por tanto:

- ¿Es efectiva y fiable la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela con la incorporación de la gammacámara portátil intraoperatoria en la estadificación ganglionar del paciente con melanoma cutáneo?.
- ¿Presenta mayor capacidad de detección y disección del GC que la técnica clásica?.
- ¿Se reduce la morbilidad quirúrgica mediante la utilización de gammacámara portátil en la prueba del ganglio centinela?.

Por otro lado, si planteamos la hipótesis de que existe una mejora de la técnica con la incorporación de la gammacámara portátil, sería importante conocer cual es el impacto de la biopsia selectiva de ganglio centinela guiada mediante gammacámara portátil (BSGCG) sobre el pronóstico del paciente con melanoma. Por tanto el análisis de

supervivencia en los pacientes sometidos a BSGCG, nos podría aclarar de que manera esta técnica influye o no en la supervivencia de los pacientes con melanoma.

En el supuesto que la biopsia selectiva del ganglio centinela con gammacámara portátil sea fiable y mas efectiva que la exploración clásica:

- ¿Presenta algún impacto en la supervivencia del paciente a diferencia de la técnica clásica que no presenta mejora en este aspecto ?.
- ¿Y con respecto a la supervivencia libre de enfermedad?. ¿Presentaría alguna mejora con respecto a la técnica clásica?.

Y en el caso que mejorase algún aspecto de la supervivencia:

- ¿En que perfil de pacientes lo hace?.

## Descripción de la técnica

La técnica que se realizó en el estudio consta de 3 etapas bien diferenciadas:

- Linfografía prequirúrgica.
- Mapeo intraoperatorio.
- Disección del GC.

### ***Linfografía prequirúrgica.***

Se realiza el día previo a la intervención en el Servicio de Medicina Nuclear:

- Se inyectan 2 mCi de *nanocoll*© (1 mCi si es diferido) en un volumen de 0,4 ml distribuido en cuatro puntos intradérmicos alrededor de la lesión o cicatriz (0,1 ml en cada punto).
- De forma inmediata se realiza un estudio dinámico (60 imágenes/20 seg.), centrando el campo de visión de la gammacámara en la lesión y en las zonas de drenaje linfático que comiencen a visualizarse. Posteriormente se obtiene imagen estática (300 segundos) en distintas proyecciones según la localización de la lesión primaria (figura 8).
- Se pinta con tinta indeleble sobre la piel la zona de proyección del G.C, con punto en proyección anterior y aspa en proyección lateral (figura 9).
- A las 2 horas de la inyección se realiza un rastreo de cuerpo completo; si apareciera actividad en un nuevo territorio se procederá a señalar sobre la piel de la misma forma anteriormente descrita.
- En caso de visualizar algún ganglio en tránsito, se podría reinyectar 0,4 mCi de *nanocoll*© instantes previos a la intervención.

**Figura 8.** Linfografía prequirúrgica de área axilar donde se observa la zona de inyección del tecnecio y la detección de un ganglio centinela.



**Figura 9.** Marcado con tinta indeleble de punto de proyección lateral (aspa) y punto de proyección anterior (punto).

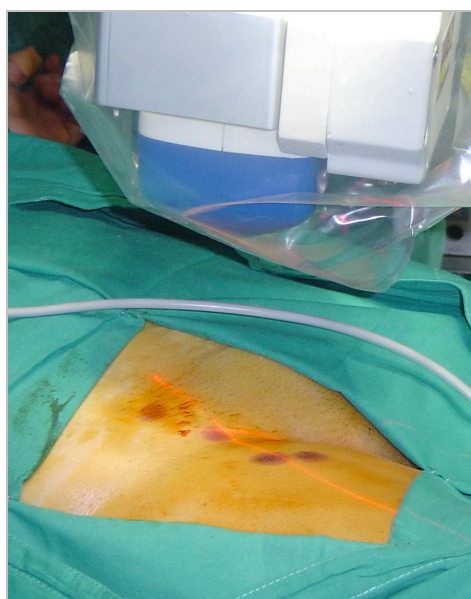




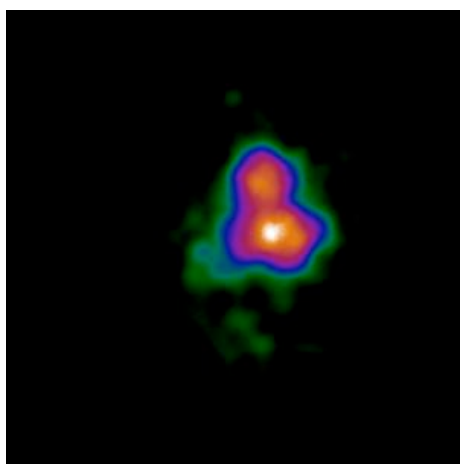
### Mapeo intraoperatorio.

El día siguiente ya en quirófano el médico nuclear aborda todas las cuencas ganglionares señaladas en la linfografía así como los ganglios en tránsito, para ello realiza la localización preoperatoria inmediata y percutánea del GC mediante la gammacámara portátil (*Sentinella*<sup>®</sup> Oncovisión) sobre la región ganglionar portadora del GC marcada en la linfografía realizada el día anterior (figura 10 y 11).

**Figura 10.** Localización preoperatoria inmediata mediante gammacámara portátil.



**Figura 11.** Imagen obtenida de ganglio centinela mediante gammacámara portátil.



Mediante la gammacámara detecta el centro de máxima captación que teóricamente corresponde con la localización del GC, ayudada de un puntero de tecnecio

se localiza el lugar exacto de abordaje quirúrgico realizando una incisión con bisturí frío ajustada a este lugar de captación (figura 12).

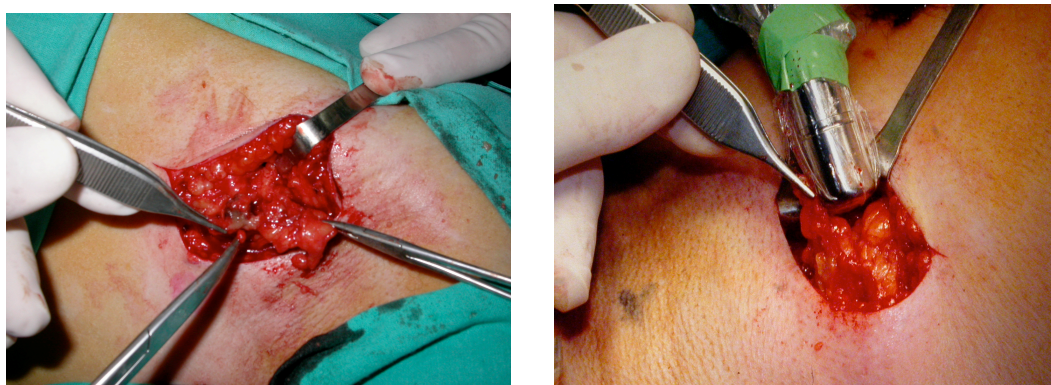
**Figura 12.** Exploración con gammacámara portátil de campo quirúrgico para localización de incisión dirigida.



### Disección del GC

A continuación, se procede a la disección dirigida mediante la sonda acústica y la tinción de azul vital hasta la identificación del GC (figura 13).

**Figura 13.** Disección ganglionar.

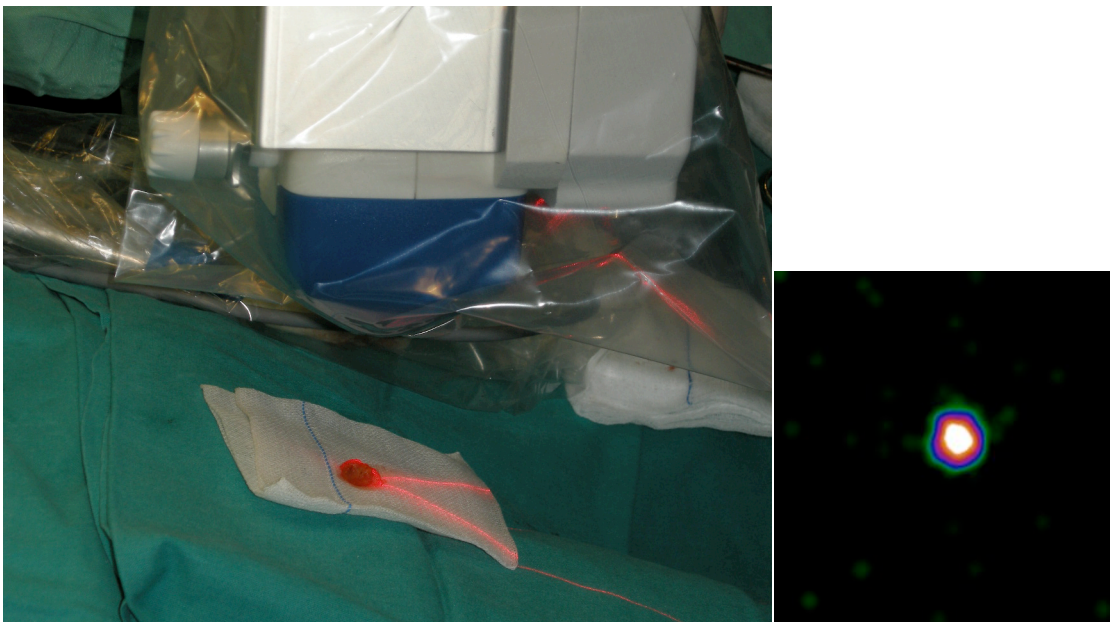


Una vez identificado el GC y antes de su extracción se procede a la confirmación de su naturaleza de GC mediante la toma de imágenes in vivo con diferentes orientaciones del

foco de la cámara y su comparación con la imagen gammagráfica percutánea tomada en el prequirúrgico inmediato.

Una vez extraído el GC se procede a la toma de imágenes ex vivo sobre el GC (figura 14a y 14b) y del campo quirúrgico para comprobar la ausencia o presencia de otros focos de captación correspondientes a otros GC, y en caso positivo proceder de nuevo a su extracción.

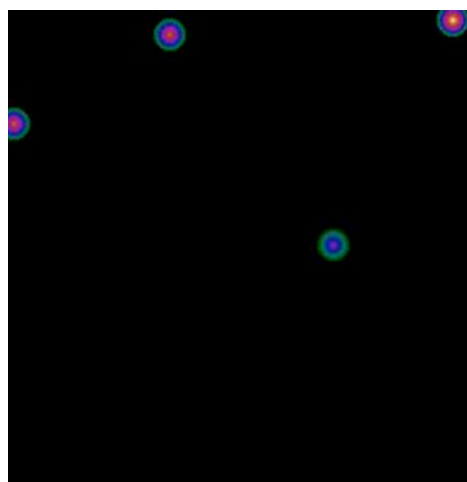
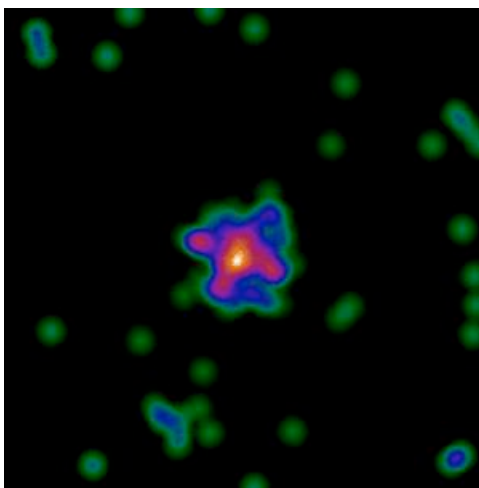
**Figura 14a.** Toma de imágenes ex vivo mediante gammacámara portátil sobre el ganglio centinela disecado. **Figura 14b.** Imagen de confirmación de ganglio centinela.



El médico nuclear comprobará con la gammacámara portátil ausencia de actividad en lecho quirúrgico (figura 15a, 15b y 15c).



**Figura 15a.** Toma de imágenes en lecho quirúrgico mediante gammacámara portátil para verificación de disección completa de ganglios centinelas. **Figura 15b.** Imagen inicial de GC previa a la disección. **Figura 15c.** Imagen que muestra ausencia de actividad y confirma disección completa.



Los GC se envían a la unidad de anatomía patológica, en envases con formol debidamente señalizados para estudio histopatológico con hematoxilina-eosina, así como estudio inmunohistoquímico (HMB-45, S-100, Melan-A).

## Objetivos

## Objetivos generales

- Analizar la efectividad de la biopsia selectiva de ganglio centinela con la incorporación de la gammacámara portátil a la técnica, para la detección y disección del ganglio centinela en los pacientes con melanoma cutáneo.
- Analizar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global de los pacientes con melanoma cutáneo a los cuales se les realizó la técnica.

## Objetivos específicos

- Descripción de la técnica de biopsia selectiva de ganglio centinela radioguiada mediante gammacámara portátil en pacientes con melanoma cutáneo.
- Analizar la morbilidad quirúrgica derivada de la técnica.
- Identificar factores predictivos del estado del ganglio centinela en los pacientes con melanoma cutáneo sometidos a BSGCG.
- Identificar factores predictivos de enfermedad metastásica en los pacientes con melanoma cutáneo sometidos a BSGCG.
- Analizar y comparar la supervivencia global y libre de enfermedad en los pacientes con ganglio centinela positivo con respecto a los que presentaron ganglios centinelas negativos.
- En el caso de identificación de factores predictivos tanto del estado del ganglio centinela como de enfermedad a distancia analizar su posible relación con la supervivencia global y libre de enfermedad.

## Material Y Método

## 5.1 Tipo de estudio

El estudio consta de dos fases (figura 16):

Fase I: Estudio observacional sobre una serie de casos incluidos prospectivamente y de forma consecutiva a los cuales se les realizó BSGCR, donde se analizará fundamentalmente la efectividad y morbilidad de la técnica.

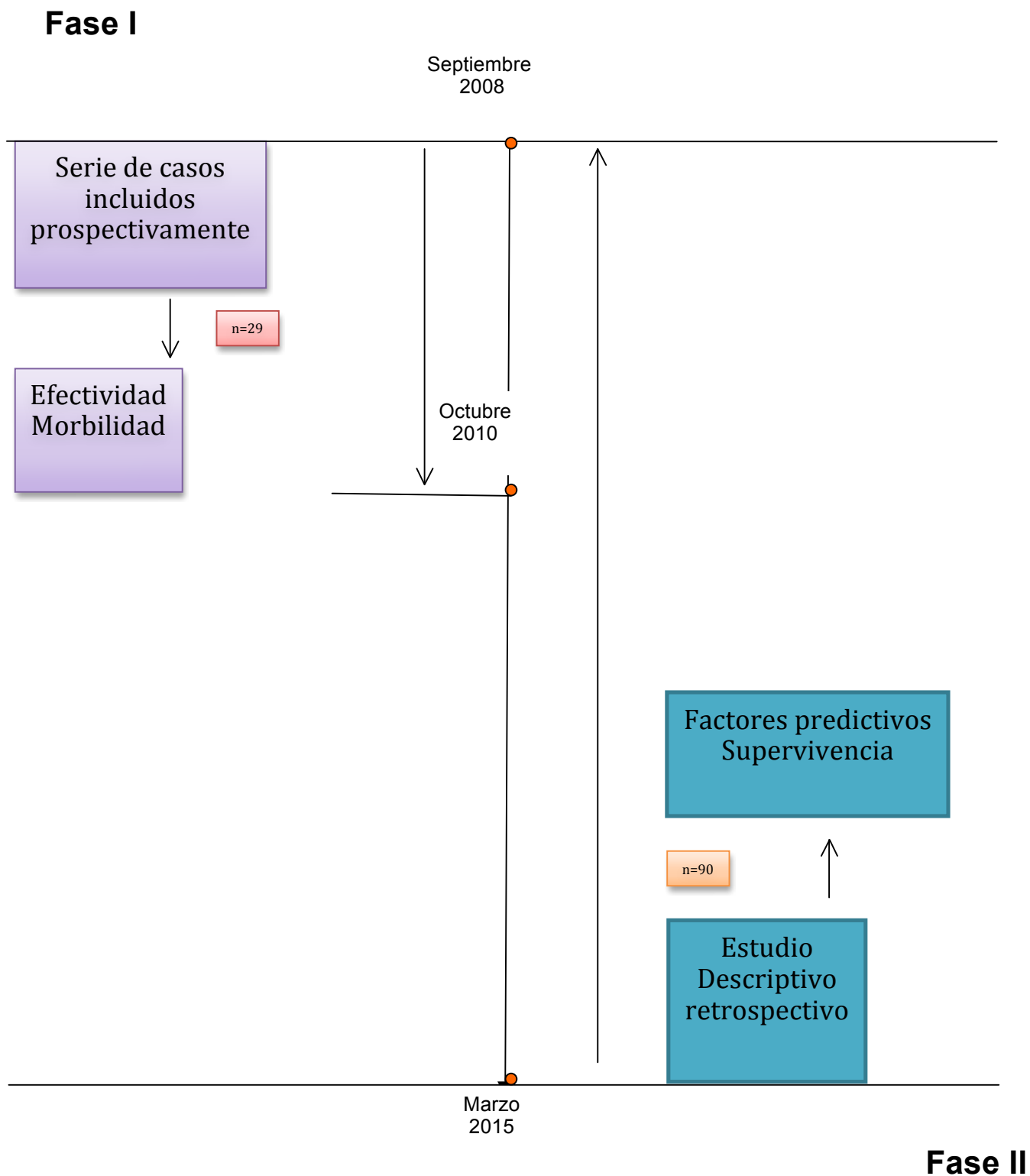
Fase II: Estudio observacional retrospectivo sobre pacientes a los cuales se les realizó BSGCG en el periodo de estudio donde se analizará la supervivencia global y libre de enfermedad a los pacientes a los que se realizó la técnica.

En este estudio se realizará:

- Análisis descriptivo de los pacientes sometidos a BSGCG tanto los pacientes de la fase I como II.
- Estudio de la fiabilidad de la BSGCG como herramienta para la detección de ganglios centinela y posterior disección del GC en los sujetos de la fase I.
- Evaluación de la efectividad para la reducción de morbilidad quirúrgica de la misma en los sujetos de la fase I.
- Identificación de factores predictivos de la enfermedad metastásica del ganglio centinela en los sujetos de la fase II.
- Evaluación de la supervivencia libre de enfermedad y global en los pacientes sometidos a la técnica y estratificados según ganglio centinela positivo vs negativo en los sujetos de la fase II.



**Figura 16. Diseño del estudio**



## 5.2 Ámbito

- Unidad de Melanoma del Departamento de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.
- Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.
- Servicio de anatomía patológica del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.
- Unidad de Cirugía Maxilofacial del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.

## 5.3 Período de estudio

- Fase I: De septiembre de 2008 hasta Diciembre de 2010.
- Fase II: De Septiembre de 2008 hasta febrero de 2015.

## 5.4 Sujetos de estudio

Los participantes en el estudio fueron seleccionados de las bases de datos de pacientes con melanoma del Hospital Universitario Virgen Macarena.

El uso de ambas bases de datos se realiza de acuerdo con la regulación ética vigente.

Con motivo del estudio se seleccionaron todos los pacientes con melanoma cutáneo a los cuales se les realizó BSGCG durante el periodo del estudio y que cumplían con los siguientes criterios de inclusión:

- Melanoma primario con espesor de Breslow igual o superior a 1mm
- Melanoma primario con espesor de Breslow menor de 1 mm que se acompañaba de ulceración, regresión superior al 75%, índice mitótico elevado, o nivel de Clark IV-V.
- Ausencia de enfermedad metastásica ganglionar o a distancia.

Para la estadificación y toma de decisiones sobre la práctica de la BSGC se aplicaron los sistemas de la American Joint Committee on Cancer de 2002 hasta diciembre de 2009, y la versión de 2009 a aquellos pacientes incluidos a partir de enero de 2010.

El protocolo aceptado y vigente en la unidad de melanoma fue aplicado a estos pacientes que previamente a la BSGC fueron sometidos a TAC de tórax y abdomen y ecografía de territorios ganglionares para descartar enfermedad metastásica que contraindicase la BSGC. Según se describe en dicho protocolo, y una vez realizada linfografía preoperatoria, en aquellos casos de ganglio centinela localizados en regiones inguinales y axilares, la BSGC es realizada en el área quirúrgica de la unidad clínica de dermatología, mientras que en el caso de detección de GC localizados en la cabeza y el cuello, incluido localización parotídea, esta es realizada por la unidad de cirugía maxilofacial; la realización y responsables de la misma es decidida en el ámbito del comité de melanoma del centro.

## **5.5 Estudio descriptivo de los pacientes sometidos a BSGCG**

Análisis descriptivo de la población con melanoma a los que se les realizó BSGCG incluidos en ambas fase del estudio.

Las variables incluidas son las siguientes:

### ***Variables demográficas y epidemiológicas de la población de estudio:***

- Edad y sexo.

### ***Variables clínicas:***

- Fototipo
  - Categorizado del I al VI.
- Color de los ojos.
  - Claros.
  - Oscuros.
- Color del pelo:
  - Rojo.
  - Rubio.

- Castaño.
- Negro.
- Número de nevus.
  - <50.
  - >50.
- Localización del melanoma primario.
  - Cabeza y Cuello.
  - Tórax anterior.
  - Abdomen.
  - Espalda.
  - Glúteos.
  - Miembros superiores.
  - Miembros inferiores.
- Clasificación TNM inicial categorizado de acuerdo con la AJCC.
- Estadío inicial categorizado de acuerdo con la AJCC.
- TNM final categorizado de acuerdo con la AJCC.
- Estadío final categorizado de acuerdo con la AJCC.

#### ***Variables histopatológicas:***

- Diagnóstico histopatológico del tumor primario con las siguientes variables:
  - *Subtipo de melanoma:*
    - *Lentigo maligno melanoma.*
    - *Melanoma de extensión superficial.*
    - *Melanoma nodular.*
    - *Melanoma lentiginoso acral*

- *Otros subtipos diferentes de los anteriores.*
- *Índice de Breslow categorizado de acuerdo con la AJCC y expresado en mm en:*
  - $\leq 1,00$ .
  - 1,01-2.
  - 2,01-4.
  - $> 4$ .
- *Nivel de Clark categorizado del I al V.*
- *Ulceración:*
  - *Ausente.*
  - *Presente.*
- *Índice mitótico expresado como el número de mitosis por milímetros cuadrados.*
  - 0.
  - $<1$ .
  - $>1$ .
- *Regresión.*
  - *Ausente.*
  - *Presente.*
- *Invasión linfática.*
  - *Ausente.*
  - *Presente.*
- *Invasión perineural.*
  - *Ausente.*
  - *Presente.*
- *Invasión vascular.*
  - *Ausente.*

- *Presente.*
- *Infiltrado linfocitario:*
  - *Ausente.*
  - *No intenso.*
  - *Intenso.*
- Diagnóstico histopatológico de ganglios centinelas con las siguientes variables:
  - Ganglios centinelas negativos.
  - Ganglios centinelas positivos:
    - Volumen metástasis:
      - Micrometástasis.
      - Macrometástasis.

### **Variables exclusivas de la fase I.**

#### ***Variables derivadas del estudio ganglionar***

- *Número de cuencas ganglionares detectadas mediante linfografía prequirúrgica.*
- *Número de ganglios detectados mediante linfografía prequirúrgica.*
- *Número de ganglios detectados mediante gammagrafía intraoperatoria.*
- *Número de ganglios centinelas disecados finalmente.*

#### ***Variables derivadas de la técnica quirúrgica:***

- *Complicaciones precoces:*
  - *Dehiscencia de la herida.*
  - *Hematoma.*
- *Complicaciones tardías:*
  - *Linfedema*

- *Seroma.*
- *Complicaciones neurológicas.*

**Variables exclusivas de la fase II que serán recogidas para completar el análisis de supervivencia:**

- Número de pacientes libres de enfermedad.
- Número de pacientes con GC negativo con afectación metastásica ganglionar posterior en la región intervenida.
- Número de pacientes con GC negativo con afectación metastásica a distancia sin afectación ganglionar en región intervenida.
- Número de pacientes con GC positivo con afectación metastásica a distancia.
- Número de pacientes con GC negativo con afectación metastásica a distancia y afectación ganglionar en región intervenida.
- Número de fallecimientos en los pacientes con ganglio centinela negativo en los cuales se presentó afectación ganglionar en región intervenida.
- Número de fallecimientos en los pacientes con ganglio centinela negativo en los cuales no se presentó afectación ganglionar en región intervenida.
- Número de fallecimientos en los pacientes con ganglio centinela positivo.

## ***5.6 Estudio de efectividad de la BSGCG (Fase I)***

La efectividad de la BSGC como sistema de detección y disección de ganglios centinelas en pacientes con melanoma será evaluada mediante el cálculo de los siguientes índices de concordancia:

- *Concordancia entre número de ganglios detectados mediante linfografía prequirúrgica y los detectados mediante gammagrafía portátil.* Para el cálculo del índice *kappa* se compararán el número de ganglios detectados entre ambas técnicas.

- *Concordancia entre número de ganglios detectados mediante linfografía prequirúrgica y el número de ganglios centinelas disecados .*
- *Concordancia entre número de ganglios detectados gammagrafía portátil y el número de ganglios centinelas disecados.*

También se realizará el cálculo de porcentaje de acuerdo entre el número de ganglios centinelas detectados en linfografía prequirúrgica gammacámara portátil y número de ganglios centinelas disecados.

### **5.7 Análisis identificativo de factores predictivos**

- La variable «respuesta» fue la positividad del GC.
- Primero se realizó un análisis univariante para estudiar la asociación de la positividad del GC con las variables a estudio.
- Posteriormente se realizó un análisis multivariante para identificar los predictores independientes de la positividad del GC y se analizaron las posibles interacciones entre las variables.

### **5.8 Estudio de supervivencia (fase II)**

Las medidas de resultado que se analizarán en el estudio de supervivencia serán las siguientes:

- Porcentaje de pacientes con ganglio centinela negativo con afectación metastásica ganglionar en la región intervenida.
- Supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con ganglio centinela negativo.
- Supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con ganglio centinela positivo.
- Supervivencia global en los pacientes con ganglio centinela positivo.
- Supervivencia global en los pacientes con ganglio centinela negativo.



## 5.9 Análisis estadístico

La información recogida durante el estudio se procesará en soporte *Excel*<sup>®</sup> para *Windows-XP*<sup>®</sup>, y análisis mediante software estadístico *SPSS*<sup>®</sup> 18.0.

Se medirán diferencias significativas entre las variables que resuman información comparativa entre linfografía preoperatoria y entre éstas y la disección de ganglios dirigida mediante gammacámara portátil mediante las siguientes pruebas estadísticas:

- La comparación de las variables demográficas, clínicas e histopatológicos entre el grupo de pacientes que presentaron GC positivo en la BSGCG y los que presentaron un resultado negativo, se ha realizado mediante el test de la *chi-cuadrado*.
- Para las diferencias existentes en las distribuciones cualitativas dicotómicas se aplicará el test de la *chi-cuadrado*.
- Para la comparación de las variables cuantitativas, se aplicará test no paramétrico de Mann-Whitney (MW) y el test no paramétrico de Kruskal-Wallis (KW) para comparación de dos medias.
- Para el cálculo de concordancias, teniendo en cuenta que se trata de variables cualitativas, se calculará el *índice kappa ponderado*.
- En el cálculo de los intervalos de confianza de los estimadores de fiabilidad se tendrá en cuenta que se trata de proporciones, aplicándose las fórmulas de cálculo correspondientes.
- En todas las comparaciones del análisis se consideraran diferencias significativas las estimaciones con  $p < 0,05$ , de dos colas para hipótesis bilaterales y de una cola para hipótesis unilaterales.
- Para controlar los posibles factores de confusión, se realizó un análisis de regresión logística por pasos, con el criterio de entrada valor de P menos de 0.20 para el modelo inicial y criterio de permanencia en el modelo final P menor de 0.05.

- El estudio longitudinal retrospectivo servirá para la recogida de información necesaria para completar el análisis de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad mediante *modelo de Kaplan-Meier* y se realizó para detectar diferencias entre las curvas el Long-rank test.
- Se realizó análisis multivariado de supervivencia para el tiempo libre de enfermedad y global incorporando las variables estadísticamente significativas con el test Long-rank ( $<0.05$ ) al modelo de regresión de Cox, con el fin de detectar los factores predictores de supervivencia independientes en los pacientes con melanoma de nuestra muestra.
- Las covariables individuales del modelo se expresan con la hazard ratio (HR) y su intervalo de confianza (IC) del 95%. El nivel de significación bilateral se determinó mediante un valor de P menor de 0.05.

## Resultados

## 6.1 Fase I

**Resultados con contrato de cesión de derechos publicado en:**

**-Actas Dermosifiliogr.2015;106:408-14**

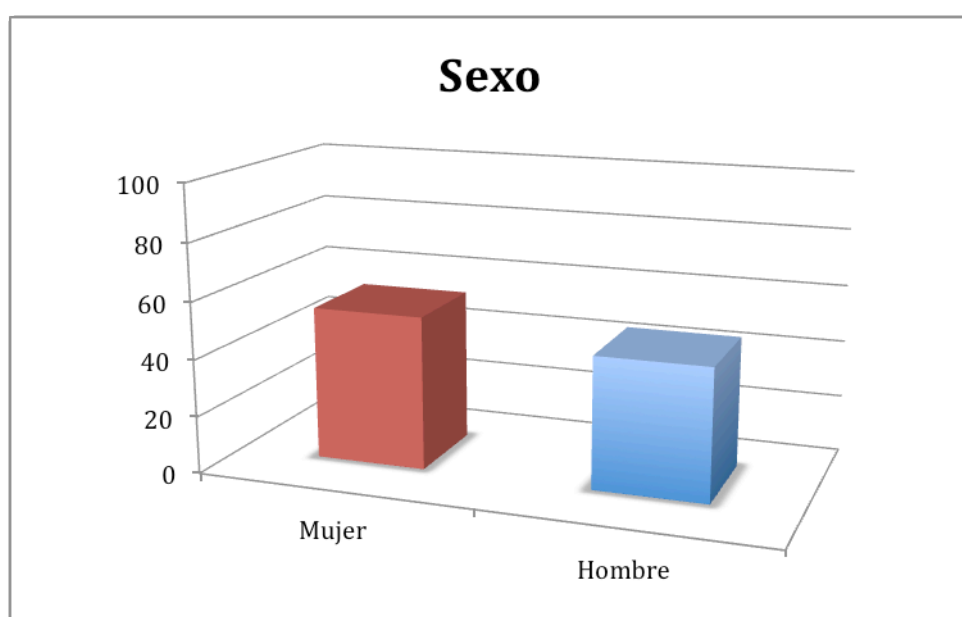
## 6.2. Fase II

Durante la fase II del estudio de acuerdo con los criterios de selección se incluyeron 90 pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo con criterios de BSGC ( $\geq$ estadio IB con ausencia de enfermedad ganglionar clínica o radiológica (N0) y enfermedad a distancia (M0) a los cuales se les sometió a la técnica de biopsia selectiva de ganglio centinela radioguiada mediante gammacámara portátil.

### 6.2.1. Estudio descriptivo de las variables demográficas

En la serie se observó un predominio del sexo femenino (54,4%% mujeres vs 45,6% hombres) (figura 22) y una edad media de 51,8 años con una desviación estándar de  $\pm 13,8$  y rango de 21-82.

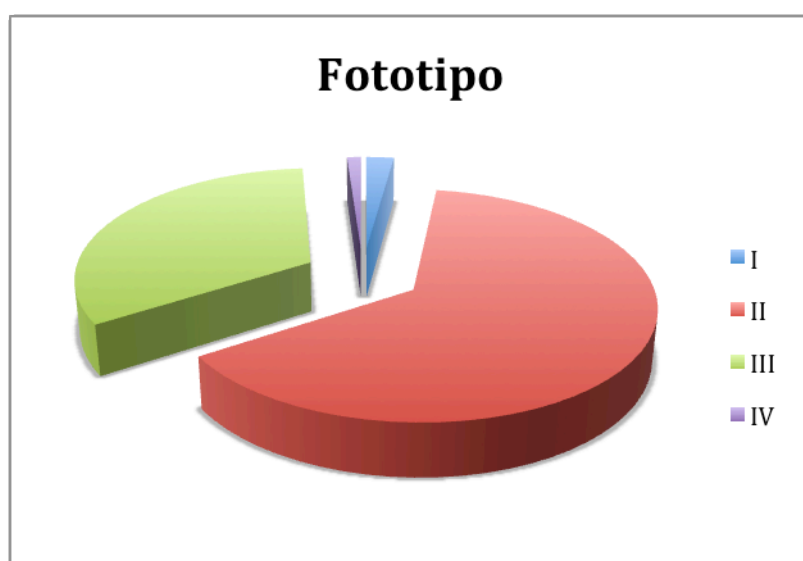
**Figura 22.** Distribución en porcentaje del sexo



### 6.2.2. Estudio descriptivo de las variables clínicas e histopatológicas

El fototipo mas frecuente fue el II con un 64,4% de los casos, seguido del III con un 32,2% de los casos, el fototipo I un 2,2% y IV el 1,1%, no hubo casos en fototipos superiores (figura 23).

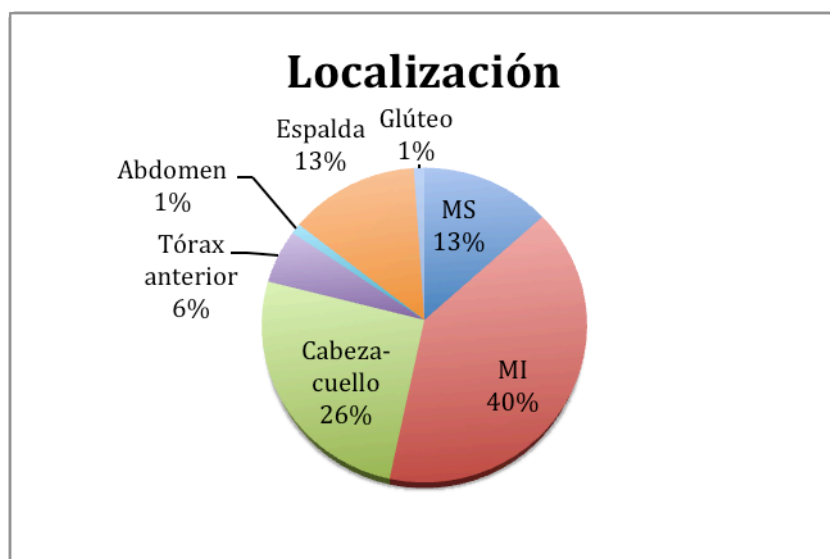
**Figura 23.** Distribución de fototipo en porcentaje



El color de los ojos fue claro en un 34% y oscuro en un 56%. El tipo de cabello era castaño en un 51,1%, negro en un 25,3% y rubio el 17,8% siendo el color rojo solo el 5,6% de los pacientes. El número de nevus era <50 en el 84,4% de los casos y >50 en el 15,6% de los casos.

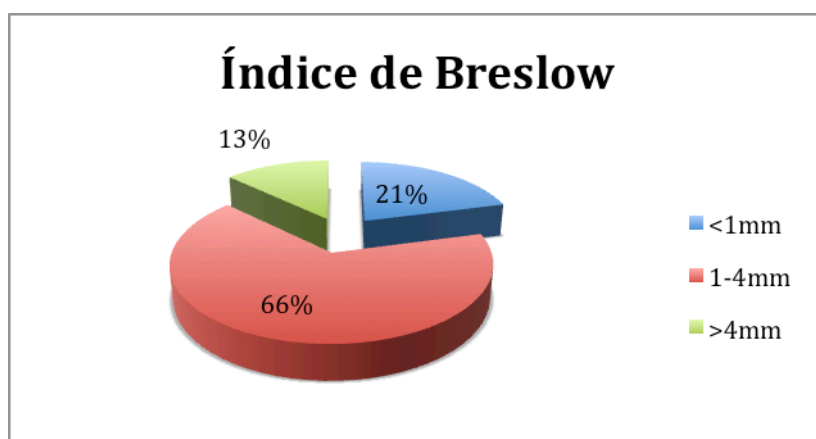
La localización más frecuente del melanoma fue en miembros inferiores con 36 casos (40,9%), seguida del cabeza y cuello 23 casos (26,2%), miembros superiores y espalda 12 casos (13,6%), tórax anterior 5 casos (5,7%), abdomen y glúteo 1 caso (1,1%) (figura 24).

**Figura 24.** Distribución en porcentaje de localización de melanoma primario.



La media del espesor de Breslow fue de 2,4 con una desviación estándar de  $\pm 2,3$  y rango de 0,2-15 mm. 20 (21,9%) fueron de espesor delgado ( $\leq 1$  mm), 59 casos (64,83%) de espesor intermedio (1,01-4,00mm) y 11 casos (13,18%) melanomas de espesor grueso ( $>4$  mm) (figura 25).

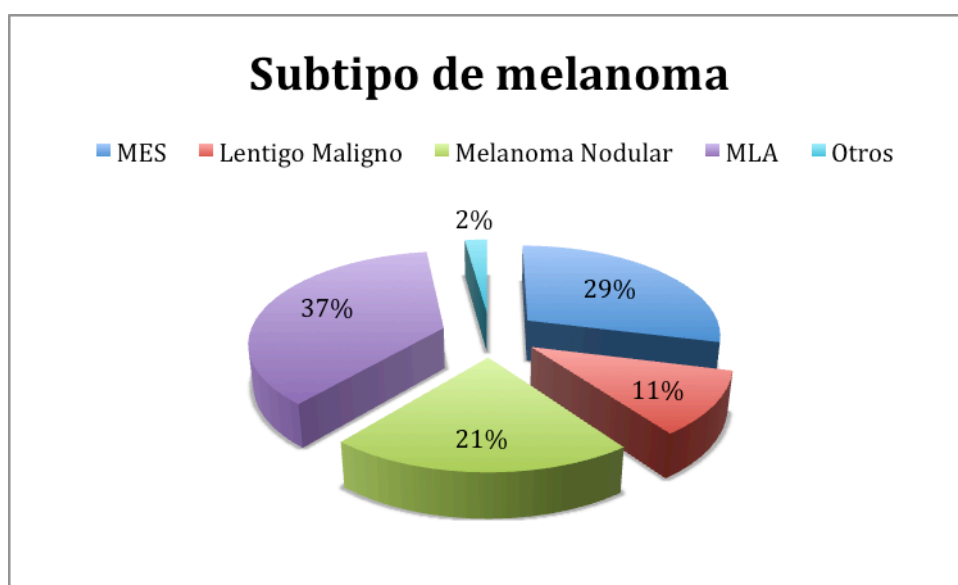
**Figura 25.** Distribución en porcentaje del índice de Breslow estratificado en  $<1$ mm, 1,01-4mm y  $>4$ mm.



El nivel de Clark mas frecuente fue el III observado en 42 casos (46,7%), seguido del IV en 36 pacientes (40%), nivel V 7 casos (7,8%) y nivel II 5 casos (5,6%).

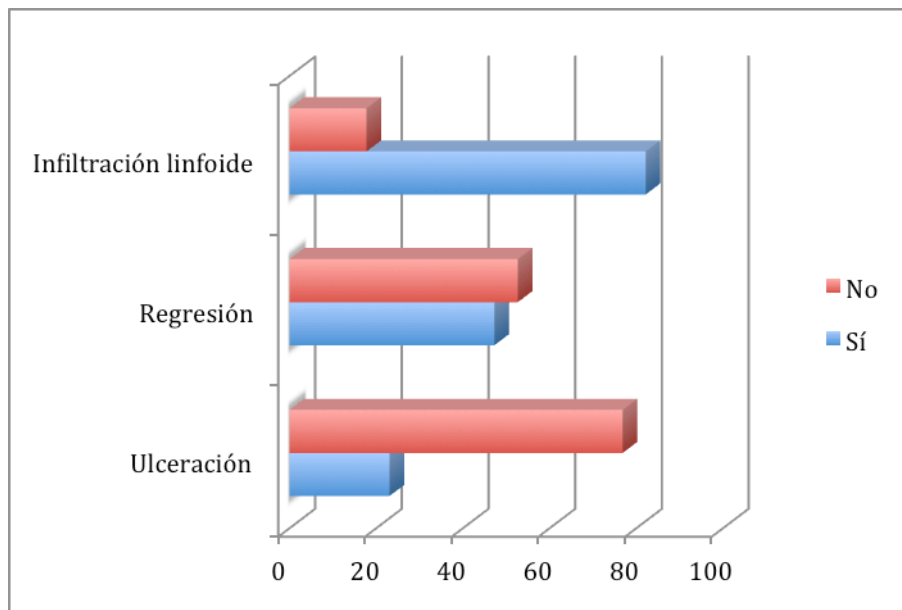
En cuanto a los subtipos histológicos eran, lentiginoso acral 33 casos (36,7%), melanomas de extensión superficial 26 casos (28,9%), en 19 casos (21,1%) eran melanomas nodulares, en 10 casos (11,1%) lentigo maligno melanoma y otros (melanoma spitzoide y melanoma desmoplásico) en 2 casos (2,2%). (figura 26).

**Figura 26.** Distribución en porcentaje del subtipo de melanoma



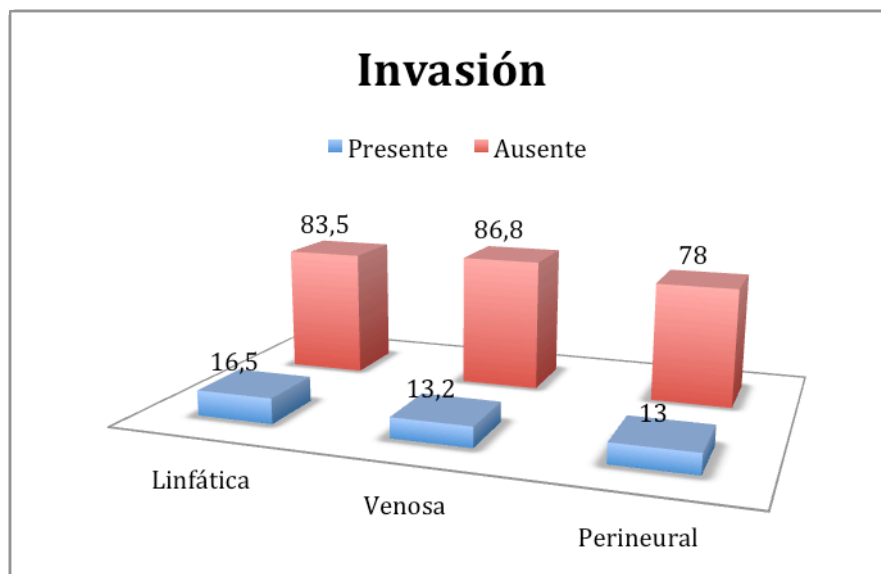
Presentaban ulceración 21 casos (23,3%). Las mitosis eran ausentes en 53 pacientes (58,9%), menos de una mitosis por campo en 26 pacientes (28,9%) y 11 pacientes (12,2%) mas de una mitosis por campo. En 42 pacientes (46,7%) se observaron signos de regresión (figura 27).

**Figura 27.** Distribución en porcentaje de la infiltración linfoide, regresión y ulceración.



La invasión vascular linfática estuvo presente en 15 casos (16,7%). Invasión venosa presente en 12 pacientes (13,3%) e invasión perineural presente en 13 casos (14,4%). La infiltración linfoide tumoral fue de carácter leve 67 pacientes (75,3%), ausente en 15 (16,9%) y en 7 (7,9%) (figura 28).

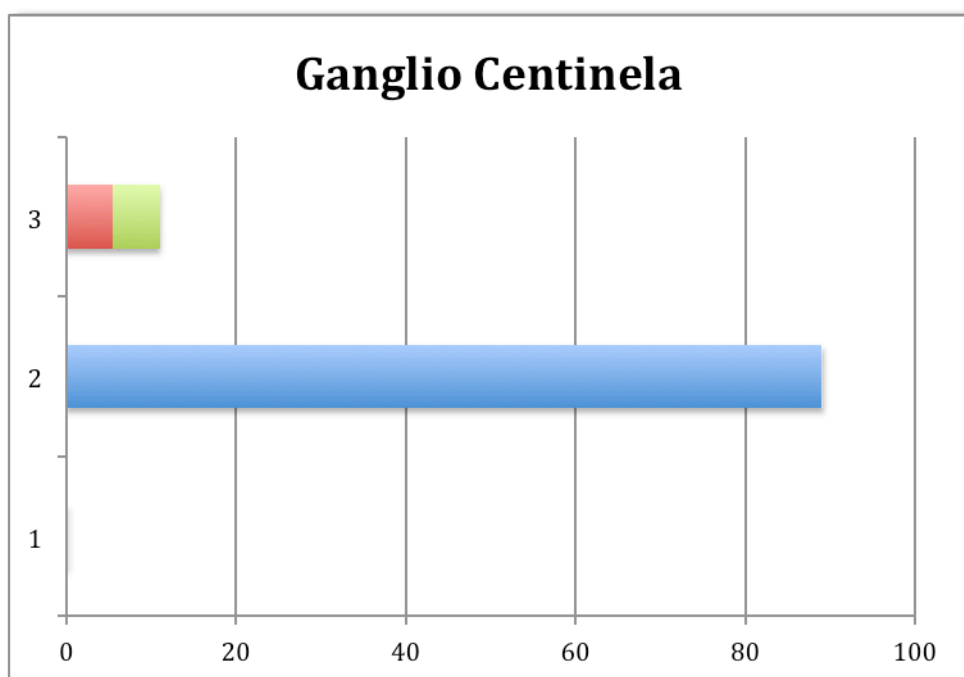
**Figura 28.** Distribución en porcentaje de invasión linfática, venosa y perineural.





Se realizó disección del ganglio centinela en el 100% de los casos. El resultado del ganglio centinela fue negativo en 80 pacientes (89%), y positivo en 10 pacientes (11%), encontrando macrometástasis y micrometástasis en 5 pacientes (5,5%) respectivamente (figura 29).

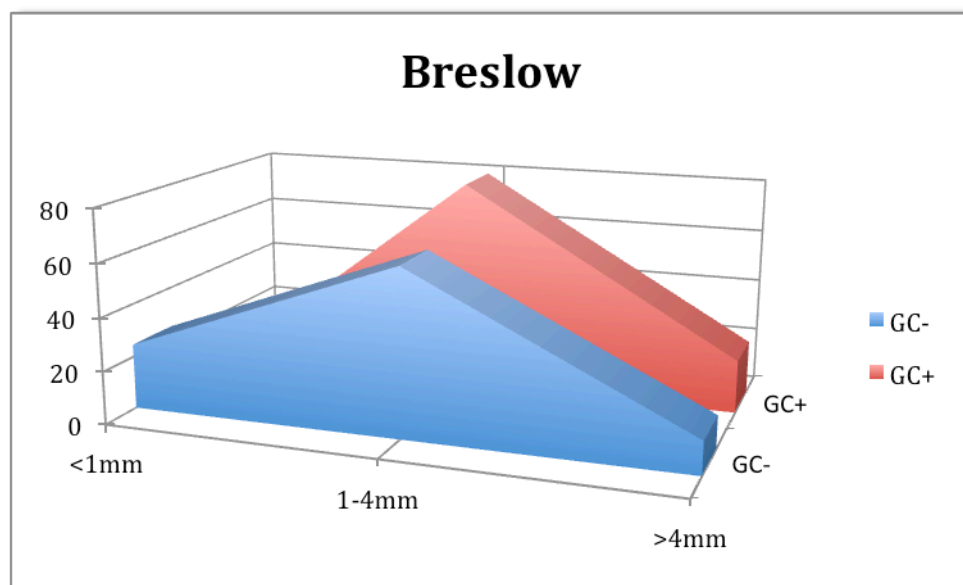
**Figura 29.** Distribución en porcentaje de GC positivo (macrometástasis y micrometástasis) y GC negativo.



Se realizó linfadenectomía en 9 de los 10 pacientes con ganglio centinela positivo presentando afectación ganglionar diferente del ganglio centinela previamente disecado en 7 pacientes (77,7%) (figura 33).

Estratificados según espesor de Breslow no se observó ningún caso de GC positivo en pacientes de <1mm, 8 casos (8,8%) en pacientes con índice entre 1,01 y 4mm y 2 casos (2,2%) en pacientes con espesor >4mm (figura 30).

**Figura 30.** Distribución en porcentaje del índice de Breslow estratificado en <1mm, 1,01-4mm y >4mm en pacientes con GC positivo y GC negativo.

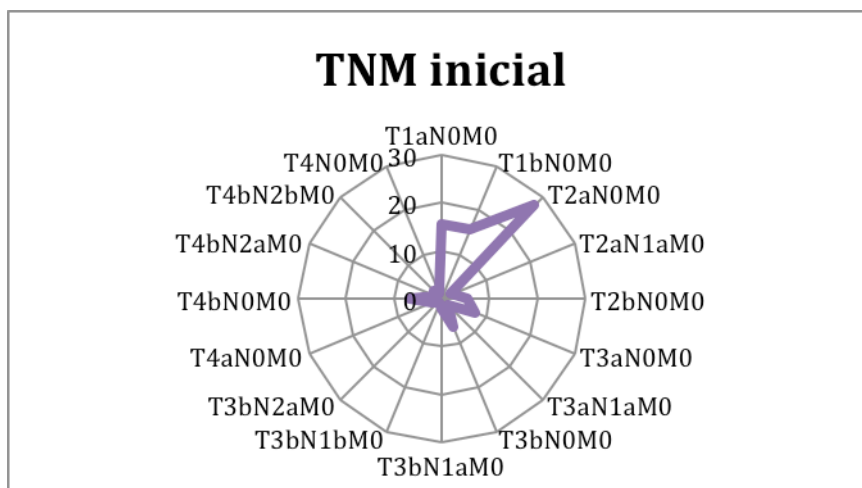


El TNM inicial mas frecuente fue un T2aN0M0 en 25 pacientes (27,8%) seguido de T1aN0M0 y T1bN0M0 en 14 pacientes (15,6%) respectivamente (tabla 7) (figura 31).

**Tabla 7.** Distribución en porcentaje de estadio TNM inicial.

Variable		Número	%
TNM inicial	T1aN0M0	14	15,6
	T1bN0M0	14	15,6
	T2aN0M0	25	27,8
	T2aN1aM0	2	2,2
	T2bN0M0	5	5,6
	T3aN0M0	7	7,8
	T3aN1aM0	2	2,2
	T3bN0M0	5	5,6
	T3bN1aM0	2	2,2
	T3bN1bM0	1	1,1
	T3bN2aM0	1	1,1
	T4aN0M0	2	2,2
	T4bN0M0	6	6,7
	T4bN2aM0	1	1,1
	T4bN2bM0	2	2,2
	T4N0M0	1	1,1

**Figura 31. Distribución radial del TNM inicial.**

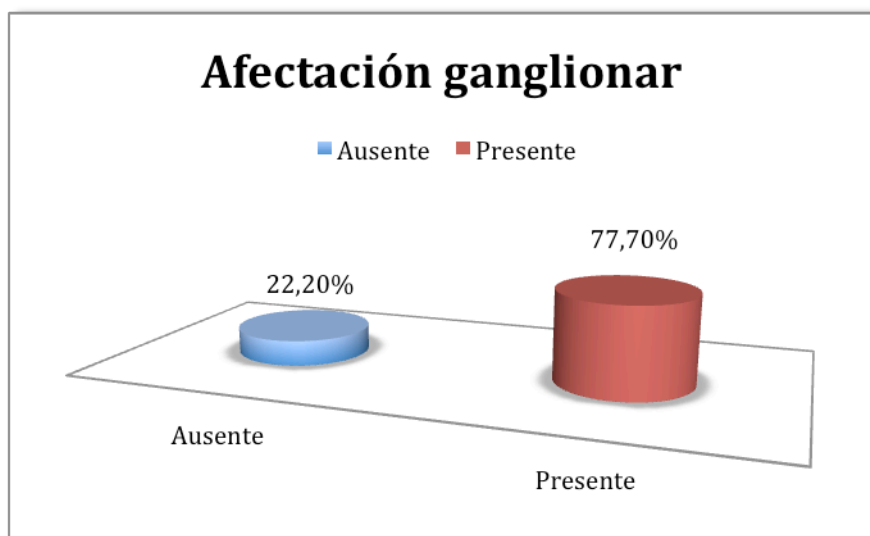


Respecto a la estadificación inicial el estadio mas frecuente fue I IB con 39 casos (43,3%), IA 14 pacientes (15,6%), IIA 12 pacientes(13,3%), IIB y IIC 7 casos (7,8%), IIIA 6 casos (6,7%), IIIB 3 pacientes (3,3%) y IIIC 2 paciente (2,2%). (figura 32).

**Figura 32. Distribución radial del estadio inicial.**

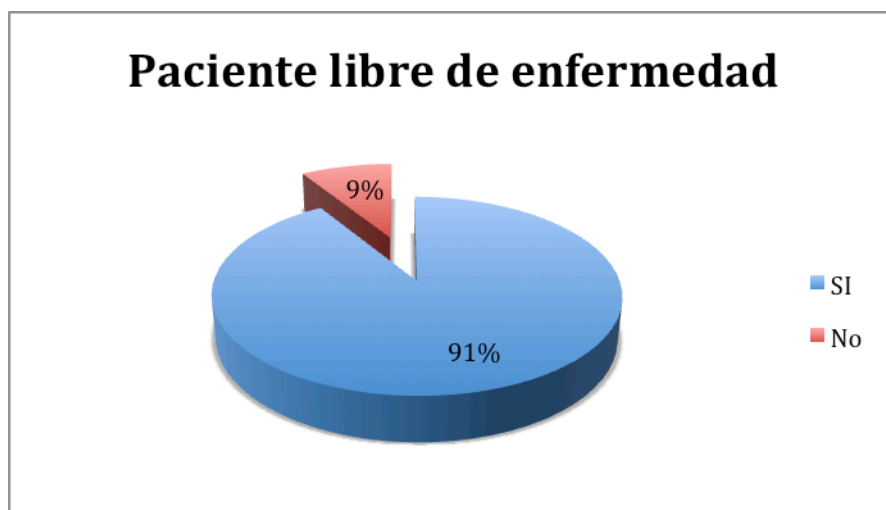


**Figura 33.** Distribución en porcentaje de afectación ganglionar en pacientes con GC positivo después de linfadenectomía.



Respecto a la afectación metastásica se presentó en 8 pacientes (8,8%). Los pacientes libres de enfermedad durante el periodo de estudio fueron 83 (91,1%) mientras que 8 pacientes (8,9%) presentaron afectación metastásica de los cuales cursaron con muerte a causa del melanoma 4 casos (4,4%) (figura 34).

**Figura 34.** Distribución en porcentaje de afectación metastásica

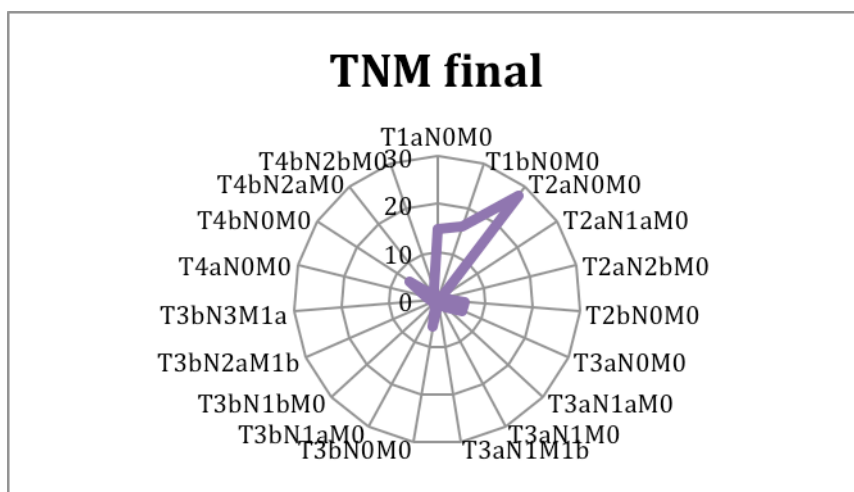


Respecto al TNM al finalizar el estudio el mas frecuente fue el T2aN0M0 en 24 pacientes (27,9%), T1b N0M0 en 14 pacientes (16,3%), T1aN0M0 en 13 pacientes (15,1%). (tabla 8) (figura 35).

**Tabla 8.** Distribución en porcentaje de estadio TNM final.

Variable	Número	%
<b>TNM final</b>		
T1aN0M0	13	15,1
T1bN0M0	14	16,3
T2aN0M0	24	27,9
T2aN1aM0	1	1,2
T2aN2bM0	1	1,2
T2bN0M0	5	5,8
T3aN0M0	5	5,8
T3aN1aM0	2	2,3
T3aN1M0	1	1,2
T3aN1M1b	1	1,2
T3bN0M0	4	4,7
T3bN1aM0	1	1,2
T3bN1bM0	1	1,2
T3bN2aM1b	1	1,2
T3bN3M1a	1	1,2
T4aN0M0	2	2,3
T4bN0M0	6	7,0
T4bN2aM0	1	1,2
T4bN2bM0	2	2,3

**Figura 35.** Distribución en porcentaje de GC positivo (macrometástasis y micrometástasis) y GC negativo.

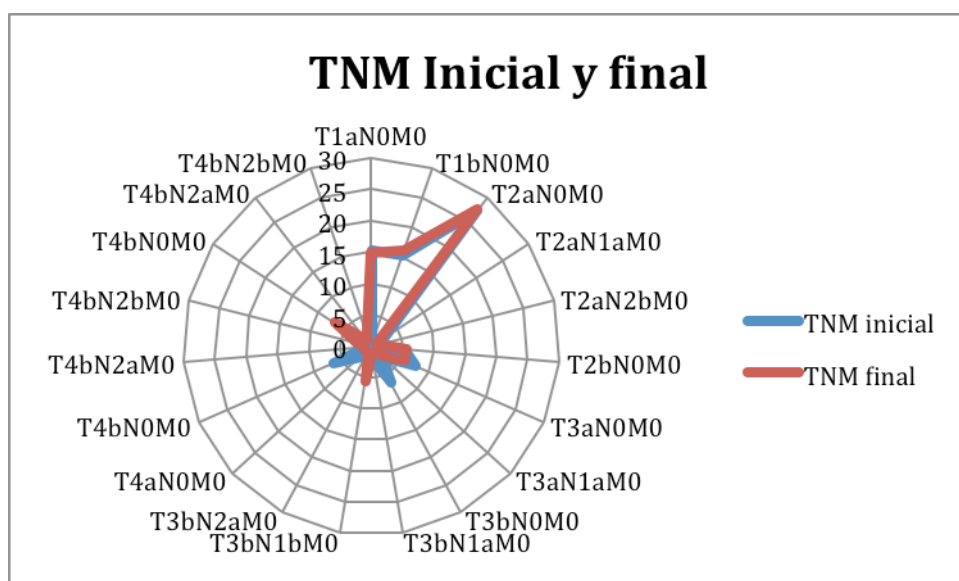


El estadio final mas frecuente fue el IB con 38 pacientes (44,2%), seguido de IA con 13 casos (15,1%), IIA 11 casos (12,8%), IIB y IIC 6 pacientes respectivamente (7%), IIIA 4 casos (4,7%), IIIC y IV en 3 pacientes (3,5%) y IIIC 2 pacientes (2,3%) (figura 36).

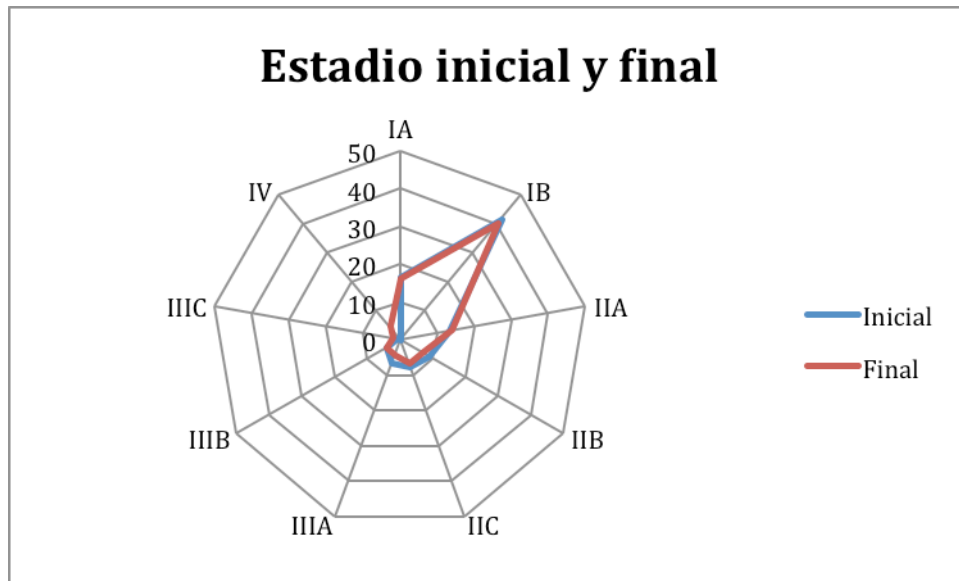
**Figura 36.** Distribución en porcentaje de GC positivo (macrometástasis y micrometástasis) y GC negativo.



**Figura 37.** Distribución en porcentaje de GC positivo (macrometástasis y micrometástasis) y GC negativo.



**Figura 38.** Distribución en porcentaje de GC positivo (macrometástasis y micrometástasis) y GC negativo.



### 6.2.3. Estudio de factores predictivos de GC positivo.

Para la fase analítica de factores predictivos se procedió a diferenciar los siguientes grupos:

- **Ganglio centinela negativo vs ganglio centinela positivo**

El análisis univariante mediante el test de la chi-cuadrado mostró que las siguientes variables se relacionaron con la afectación del GC: el nivel de Clark, la ulceración, un mayor índice mitótico y la ausencia de infiltrado linfóide tumoral (tabla 9).

A las variables cuantitativas de sexo y espesor de Breslow se realizó test no paramétrico de Mann-Whitney (MW) observando que el espesor de Breslow se relacionaba con la afectación del GC.

Después de incluir estas variables en un análisis de regresión logística múltiple solo un IM elevado ( $\geq 1$  mitosis/mm<sup>2</sup>) se relacionaron con la afectación metastásica del GC de forma independiente (p 0,0013) (tabla 10)

**Tabla 9, Características demográficas, clínicas e histopatológicas de los pacientes en función de la afectación de la biopsia selectiva del ganglio centinela (n = 91)**

Variable	Categorías	Ganglio centinela n(%)		p	Prueba
		Negativo	Positivo		
Sexo	Mujer	43 (54)	6 (60)	0,708	X <sup>2</sup>
	Hombre	37 (46)	4 (40)		
Edad	<=30	6 (8)	1 (10)	0,478	X <sup>2</sup>
	31-60	48 (60)	4 (40)		
	>60	26 (33)	5 (50)		
Fototipo	I	2 (3)	0 (0)	0,931	X <sup>2</sup>
	II	51 (64)	7 (70)		
	III	26 (33)	3 (30)		
	IV	1 (1)	0 (0)		
Ojos	Claros	29 (36)	5 (50)	0,398	X <sup>2</sup>
	Oscuros	51 (64)	5 (50)		
Cabello	Rubio	15 (19)	1 (10)	0,578	X <sup>2</sup>
	Rojo	19 (24)	4 (40)		
	Castaño	42 (53)	4 (40)		
	Negro	4 (5)	1 (10)		
Número de nevus	<50	67 (84)	9 (90)	0,607	X <sup>2</sup>
	>=50	13 (16)	1 (10)		
Localización melanoma	MS	11 (14)	1 (10)	0,582	X <sup>2</sup>
	MI	32 (41)	4 (40)		
	Cabeza-cuello	7 (9)	3 (30)		
	Supraclavicular	12 (15)	1 (10)		
	Tórax anterior	4 (5)	1 (10)		
	Abdomen anterior	1 (1)	0 (0)		
	Espalda	10 (13)	0 (0)		
	Glúteo	1 (1)	0 (0)		
Melanoma AP	MES	26 (33)	0 (0)	0,080	X <sup>2</sup>
	Lentigo maligno	10 (13)	0 (0)		
	Nodular	15 (19)	4 (40)		
	Lentiginoso Acral	27 (34)	6 (60)		
	Otro	2 (3)	0 (0)		



Breslow	<1,2	29 (36)	0 (0)	0,068	$\chi^2$
	1,2-3,5	37 (46)	7 (70)		
	$\geq 3.5$	14 (18)	3 (30)		
Clark	II	5 (6)	0 (0)	0,036	$\chi^2$
	III	41 (51)	1 (10)		
	IV	29 (36)	7 (70)		
	V	5 (6)	2 (20)		
Ulceración	No	65 (81)	4 (40)	0,004	$\chi^2$
	Sí	15 (19)	6 (60)		
Mitosis por campo	No consta	53 (66)	0 (0)	0,000	$\chi^2$
	<1 mitosis/mm2	20 (25)	6 (60)		
	$\geq 1$ mitosis/mm2	7 (9)	4 (40)		
Regresión	No	45 (56)	3 (30)	0,117	$\chi^2$
	Sí	35 (44)	7 (70)		
Invasión vascular linfática	Ausente	67 (84)	8 (80)	0,764	$\chi^2$
	Presente	13 (16)	2 (20)		
Invasión venosa	Ausente	69 (86)	9 (90)	0,742	$\chi^2$
	Presente	11 (14)	1 (10)		
Invasión perineural	Ausente	69 (86)	8 (80)	0,596	$\chi^2$
	Presente	11 (14)	2 (20)		
Infiltración linfoide tumoral	Ausente	10 (13)	5 (50)	0,010	$\chi^2$
	Unbrisk	62 (78)	5 (50)		
	Brisk	7 (9)	0 (0)		

**Tabla 10.** Análisis no paramétrico de variables cuantitativas

Edad	Media	51,7	52,9	0,822	MW
	Desv. típ.	13,8	14,4		
	Mediana	52	57,5		
	Rango	21-82	29-69		
	N	80	10		
Breslow	Media	2,3	3,4	0,004	MW
	Desv. típ.	2,3	1,5		
	Mediana	1,5	2,75		
	Rango	0,2-15	1,8-6		
	N	80	10		

**Tabla 11.** Análisis de regresión logística múltiple

Variables	Odd Ratio	I.C. 95%	p (Wald)
Breslow	0,80		
Clark	4,34	0,49 - 1,31	0,371
Ulceración	1,87	0,91 - 20,77	0,066
Mitosis por Campo	4,84	0,3 - 11,68	0,503
Infiltración Linfoide Tumoral	0,48	1,39 - 16,91	0,013

- **Ganglio centinela negativo ganglio centinela positivo macrometastásis ganglio centinela micrometastásis.**

El análisis univariante mediante la chi-cuadrado mostró que las siguientes variables se relacionaron con la afectación del GC: el nivel de Clark (p 0,0013), la ulceración (p 0,005), un mayor índice mitótico (p 0,0001) y la ausencia de infiltrado linfoide tumoral (p 0,0042).

A las variables cuantitativas de sexo y espesor de Breslow se realizó test no paramétrico de Kruskal-Wallis (KW) observando que el espesor de Breslow se relacionaba con la afectación del GC (p 0,014).

Después de incluir estas variables en un análisis de regresión logística múltiple solo el IM elevado ( $\geq 1$  mitosis/mm<sup>2</sup>) se relacionaron con la afectación metastásica del GC de forma independiente (p 0,013).

#### **6.2.4. Estudio de factores predictivos de afectación metastásica.**

- **Pacientes sin enfermedad metastásica vs pacientes con enfermedad metastásica**

El análisis univariante mediante la chi-cuadrado mostró que las siguientes variables se relacionaron con la enfermedad metastásica: la ulceración (p 0,006), un mayor índice mitótico (p 0,038, la invasión vascular linfática tumoral (p 0,008) y el ganglio centinela positivo (p 0,00) (tabla 12).

A las variables cuantitativas de sexo y espesor de Breslow se realizó test no paramétrico de Mann-Whitney observando que el espesor de Breslow se relacionaba con la afectación del GC (p 0,008).

Después de incluir estas variables en un análisis de regresión logística múltiple solo el GC positivo se relacionó de forma independiente (p 0,014) (tabla13).

**Tabla 12.** Características demográficas, clínicas e histopatológicas de los pacientes en función de la afectación de la biopsia selectiva del ganglio centinela (n = 91)

Variable	Categorías	Afectación Metastásica n(%)		p	Prueba
		No	Sí		
Sexo	Mujer	44 (54)	5 (63)	0,632	X <sup>2</sup>
	Hombre	38 (46)	3 (38)		
Edad	<=30	7 (9)	0 (0)	0,499	X <sup>2</sup>
	31-60	48 (59)	4 (50)		
	>60	27 (33)	4 (50)		
Fototipo	I	2 (2)	0 (0)	0,899	X <sup>2</sup>
	II	52 (63)	6 (75)		
	III	27 (33)	2 (25)		
	IV	1 (1)	0 (0)		
Ojos	Claros	29 (35)	5 (63)	0,131	X <sup>2</sup>
	Oscuros	53 (65)	3 (38)		
Cabello	Rubio	15 (18)	1 (13)	0,051	X <sup>2</sup>
	Rojo	20 (24)	3 (38)		
	Castaño	44 (54)	2 (25)		
	Negro	3 (4)	2 (25)		
Número de nevus	<50	68 (83)	8 (100)	0,203	X <sup>2</sup>
	>=50	14 (17)	0 (0)		
Breslow	<1,2	29 (35)	0 (0)	0,092	X <sup>2</sup>
	1,2-3,5	39 (48)	5 (63)		
	>=3.5	14 (17)	3 (38)		
Clark	II	5 (6)	0 (0)	0,131	X <sup>2</sup>
	III	41 (50)	1 (13)		
	IV	30 (37)	6 (75)		
	V	6 (7)	1 (13)		
Ulceración	No	66 (80)	3 (38)	0,006	X <sup>2</sup>
	Sí	16 (20)	5 (63)		
Mitosis por campo	No consta	51 (62)	2 (25)	0,038	X <sup>2</sup>

	<1 mitosis/mm2	23 (28)	3 (38)		
	>=1 mitosis/mm2	8 (10)	3 (38)		
Regresión	No	43 (52)	5 (63)	0,586	X <sup>2</sup>
	Sí	39 (48)	3 (38)		
Invasión vascular linfática	Ausente	71 (87)	4 (50)	0,008	X <sup>2</sup>
	Presente	11 (13)	4 (50)		
Invasión venosa	Ausente	72 (88)	6 (75)	0,309	X <sup>2</sup>
	Presente	10 (12)	2 (25)		
Invasión perineural	Ausente	72 (88)	5 (63)	0,052	X <sup>2</sup>
	Presente	10 (12)	3 (38)		
Infiltración linfoide tumoral	Ausente	12 (15)	3 (38)	0,212	X <sup>2</sup>
	Unbrisk	62 (77)	5 (63)		
	Brisk	7 (9)	0 (0)		
Edad	Media	51,1	58,5	0,133	MW
	Desv. típ.	14,0	9,6		
	Mediana	51,5	60		
	Rango	21-82	46-69		
	N	82	8		
Breslow	Media	2,3	3,7	0,008	MW
	Desv. típ.	2,3	2,0		
	Mediana	1,65	3,25		
	Rango	0,2-15	1,5-8		
	N	82	8		
Ganglio Centinela	Negativo	81(91)	9(9)	0,000	X <sup>2</sup>
	Positivo	7(70)	3(30)		

**Tabla 13.** Resultados regresión logística para Afectación Metastásica

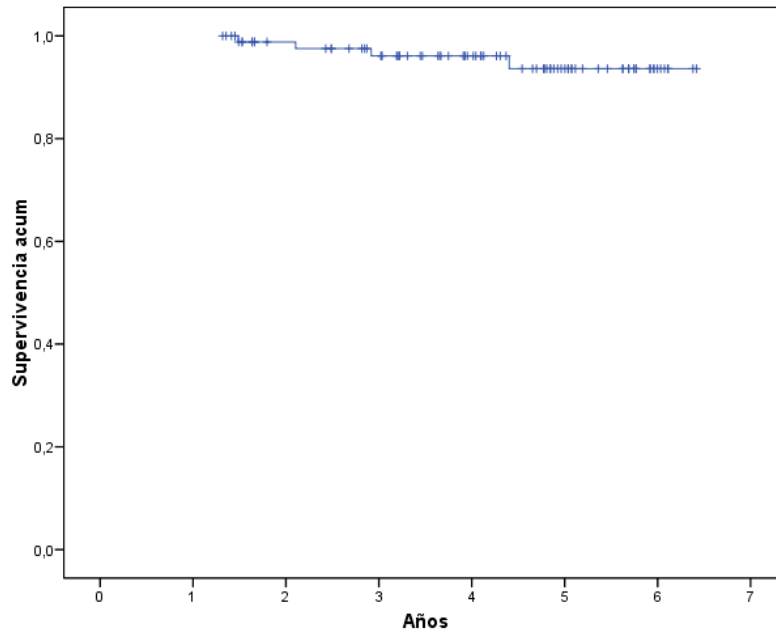
Variable	Odd Ratio	I.C. 95%	p (Wald)
Breslow	0,82	0,55 - 1,23	0,341
Ulceración	3,03	0,54 - 16,93	0,207
Mitosis por Campo	2,86	0,88 - 9,23	0,079
Invasión Vascular Linfática	28,55	0,29 - 2809,82	0,152
Ganglio centinela	4,85	1,41 - 16,91	0,014

#### 6.2.5. Supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global

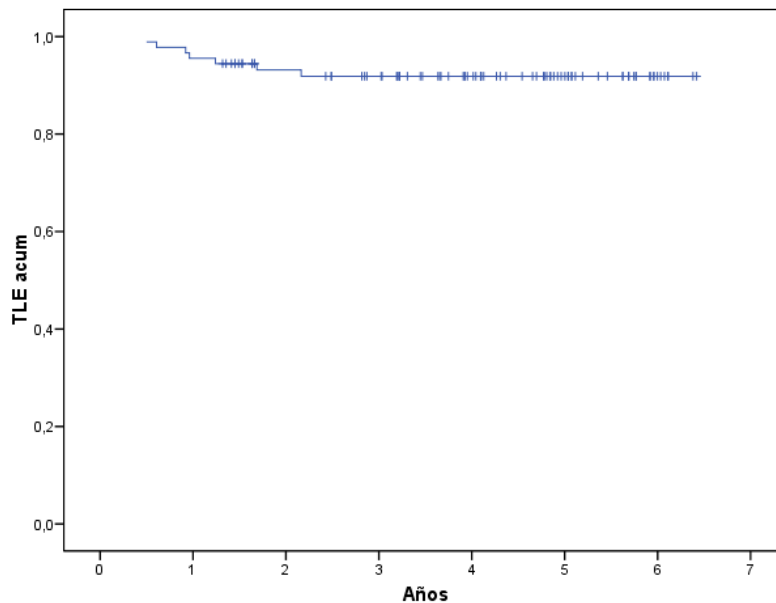
Tras una mediana de seguimiento de 58 meses (intervalo: 1-78), 4 pacientes fallecieron de melanoma en el seguimiento y 10 sufrieron alguna recaída (no censurados en el análisis de los riesgos proporcionales de Cox).

Los datos no estratificados obtenidos en nuestro estudio respecto a las tasas de SLE y SG fueron de 91,1% y 95,5% respectivamente (figura 38 y 39).

**Figura 38. Curva de supervivencia global.**

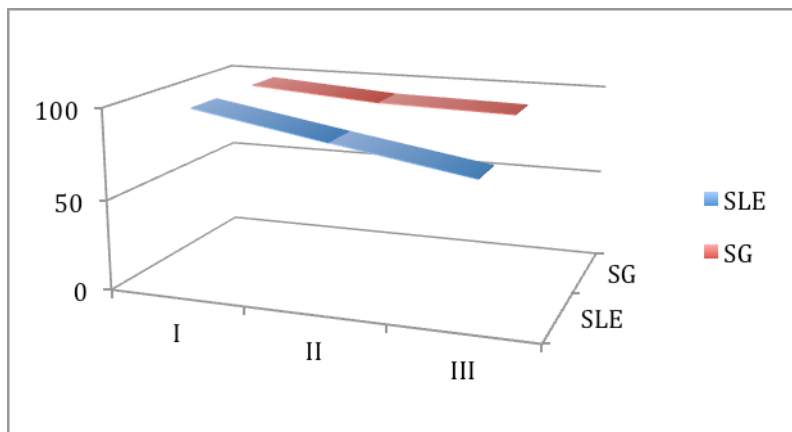


**Figura 39. Curva de supervivencia global.**



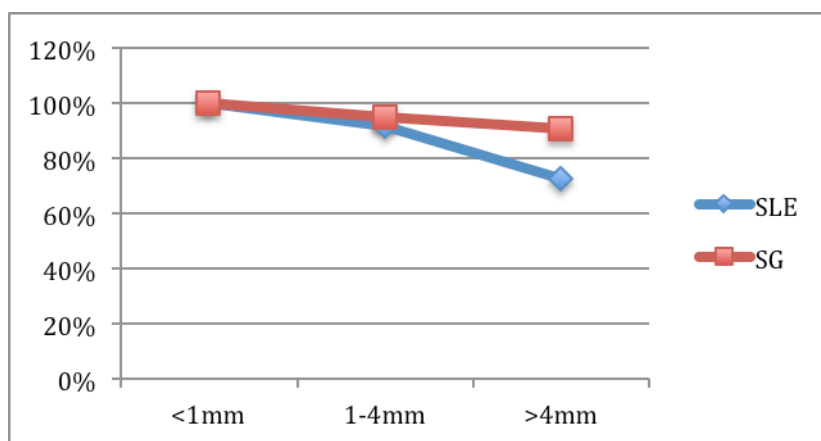
Cuando estratificamos por estadio inicial observamos que para los pacientes con estadio IA y IB las tasas de SLE son del 100% y 98,1% y para la SG son del 100% y 98,1% respectivamente. Los pacientes en estadio II la SLE fue del 85,1% y la SG del 92,59%, IIA (SLE y SG 100%), IIB y IIC (SLE 92,59% y SG 96,29%, los pacientes en estadio III presentaban unas tasas de SLE del 72,2% y SG del 90,9% (figura 40).

**Figura 40.** Supervivencia global y libre de enfermedad según estadio inicial.



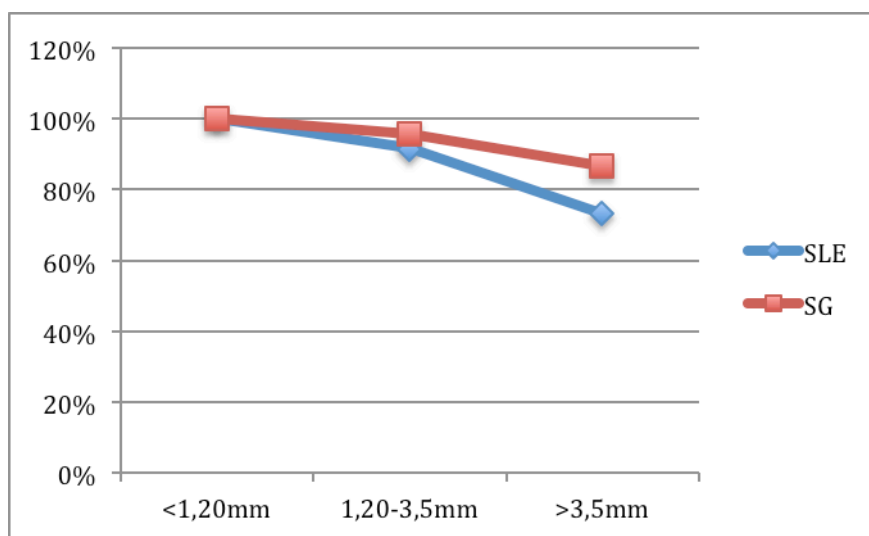
La estratificación de el índice de Breslow nos muestra unas tasas de SLE y SG del 100% en pacientes con <1mm, SLE (91,1%) y SG (94,9%) para los pacientes con espesor 1,01-4mm y SLE (72,7%) y SG (90,2%) para los pacientes de mas de 4mm, observando como a mayor índice de Breslow peor pronóstico como en el resto de estudios (figura 41).

**Figura 41.** Supervivencia global y libre de enfermedad según índice de Breslow

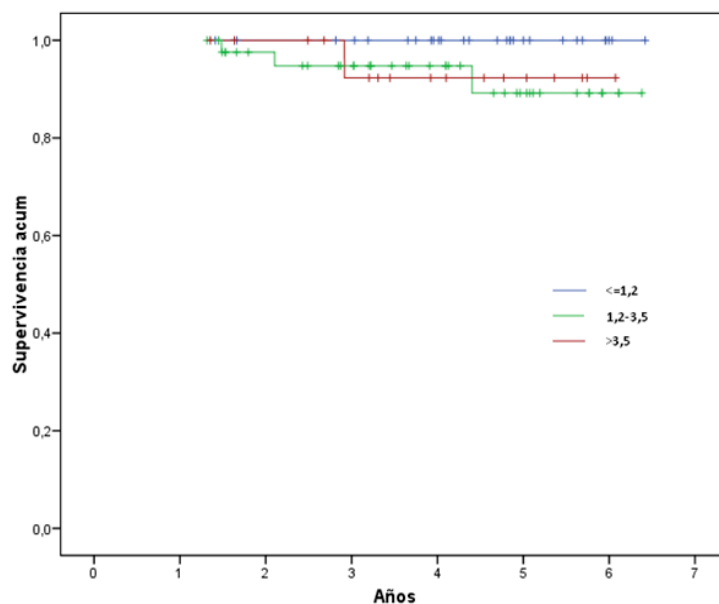


También se realizó estudio estratificado de Breslow de acuerdo al ensayo MSTL-1 de Morton y col. para realizar comparaciones. Los pacientes con Breslow <1,20 presentaron una SLE y SG del 100%, los pacientes de espesor intermedio (>1,20-3,5mm) presentaron tasas de SLE de 91,5% y 95,7% respectivamente y por ultimo en los pacientes >3,5 mm se obtuvieron tasas de SLE del 73,3% y de SG del 86,6% (figura 42,43 y 44).

**Figura 42.** Supervivencia global y libre de enfermedad según índice de Breslow según Morton y col.<sup>6</sup>



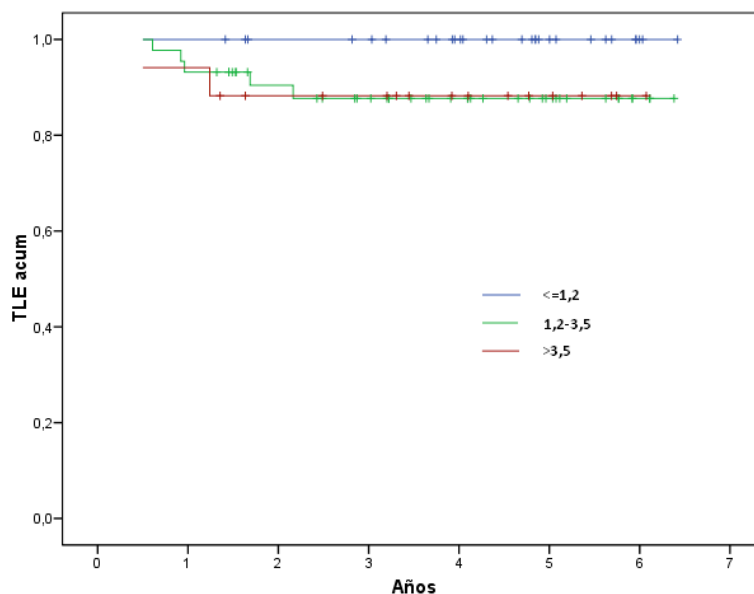
**Figura 43.** Curva de SG según índice de Breslow según Morton y col.<sup>6</sup>



Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Breslow.

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,272	2	0,321

**Figura 44.** Curva de supervivencia libre de enfermedad según índice de Breslow según Morton y col.<sup>6</sup>



Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Breslow.

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,581	2	0,167

El factor pronóstico más importante tanto para la SLE como para la SEM fue el GC positivo. La SG para los pacientes con GC negativo fue de 96,25%, mientras que para los pacientes con GC positivo fue del 90%. La SLE para los pacientes con GC negativo fue del 91,25% y del 70% para pacientes con GC positivo. El modelo de riesgos proporcionales de Cox se ajustó para las variables significativas en el análisis univariante. La afectación del GC fue el segundo factor pronóstico más importante después de la ulceración tanto para la SLE (Hazard ratio: 3,42; IC 95%: 0,61-19,2 p(Wald) 0,162) como para la SG (Hazard ratio: 2,15; IC 95%: 0,13-36,36 p(Wald) 0,597) (tabla 14).



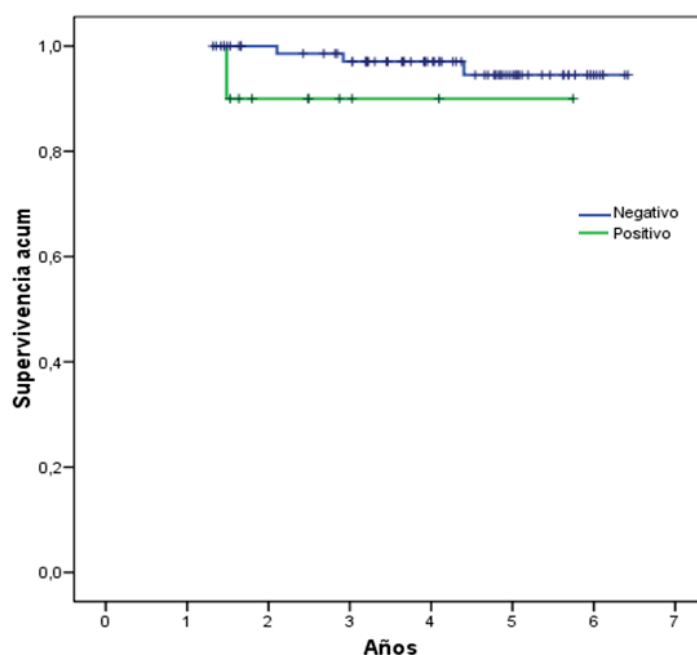
**Tabla 14.** Resultado de la Regresión de Cox para la SG y SLE

Variable	Hazard Ratio	IC 95%	p(Wald)
Ganglio Centinela	2,15	0,13 - 36,36	0,597
Breslow	0,69	0,23 - 2,05	0,505
Ulceración	3,46	0,26 - 46,53	0,348
Mitosis	0,34	0,03 - 3,68	0,375
Invasión vascular linfática	1,03	0,95 - 1,12	0,477

Variable	Hazard Ratio	IC 95%	p(Wald)
Ganglio Centinela	3,42	0,61 - 19,2	0,162
Breslow	0,72	0,33 - 1,57	0,405
Ulceración	6,40	0,96 - 42,65	0,055
Mitosis	0,92	0,19 - 4,42	0,912
Invasión vascular linfática	1,05	0,98 - 1,13	0,170

Las curvas de Kaplan-Meier muestran menor tiempo de SG y de SLE entre los pacientes con GC positivo, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (long-rank:  $p = 0,137$ ) para la SG (figura 45) y si fue estadísticamente significativa para la SLE (long-rank:  $p = 0,003$ ) (figura 46).

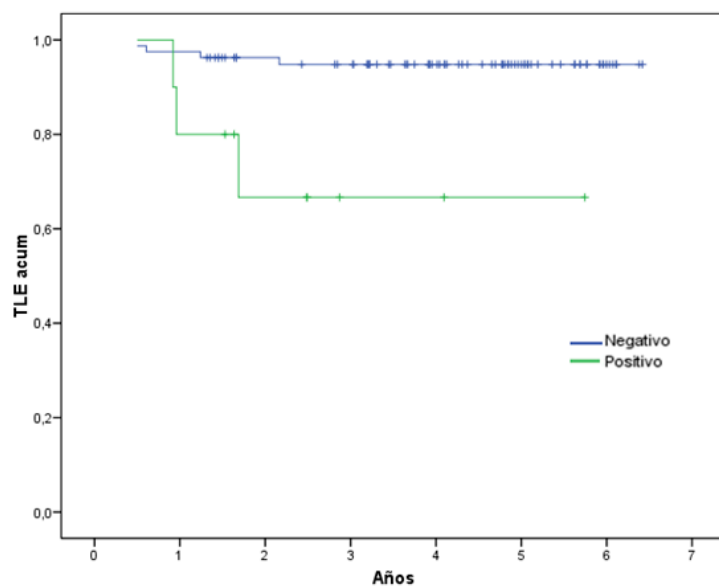
**Figura 45.** Curva de supervivencia global según ganglio centinela



Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Ganglio centinela.

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,209	1	0,137

**Figura 46.** Curva de supervivencia libre de enfermedad según ganglio centinela



Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Ganglio centinela.

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	8,693	1	0,003

## Discusión

Durante la última década se ha discutido sobre la finalidad terapéutica o pronóstica de la BSGC. En este sentido los resultados del *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial* de Morton y cols.<sup>5,6</sup> establecen las ventajas e indicaciones de la BSGC en base a una amplia muestra prospectiva de pacientes con melanoma con índice de Breslow entre 1,20 y 3,50mm. En este estudio aleatorizado y controlado se comparó un grupo de pacientes sometidos a BSGC y linfadenectomía regional en caso de GC positivo, con un grupo en el que se procedió a seguimiento clínico y linfadenectomía terapéutica en caso de detectar clínicamente la presencia de metástasis regionales. Efectivamente, la BSGC no demostró beneficio en cuanto a supervivencia global del paciente con melanoma; sin embargo, este ensayo demostró claramente que la BSGC proporciona importante información pronóstica e identifica pacientes con metástasis ganglionar cuya supervivencia puede prolongarse mediante la práctica de una linfadenectomía completa. Además, se observó que las metástasis ganglionares clínicamente ocultas pueden ser detectadas mediante BSGC en un período medio de 16 meses, significativamente más corto que para la detección de metástasis ganglionares mediante la exploración física. Finalmente, el análisis interino del ensayo de Morton y cols. demostró que la supervivencia global fue similar en los dos grupos de estudio, pero entre los pacientes con metástasis ganglionar, la supervivencia a los 5 años fue superior en el grupo de BSGC positiva con linfadenectomía posterior frente a los del grupo de observación (72% vs 52%,  $p=0,004$ ). También se observó que la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue superior en el grupo de BSGC que en el grupo de observación clínica (78% vs 73%,  $p=0,009$ ). En definitiva este ensayo proporciona el máximo nivel de evidencia a favor de la BSGC como procedimiento de estadificación y para el control regional inmediato de la enfermedad en pacientes con melanoma de riesgo intermedio. Estas evidencias se han seguido observando posteriormente en una serie 1270 pacientes pertenecientes al mismo estudio con seguimiento a 10 años<sup>6</sup>.

Por lo tanto, aceptando la utilidad de la BSGC como técnica de estadificación y no terapéutica<sup>5,6</sup>, deben hacerse esfuerzos en desarrollar la técnica con la mínima morbilidad operatoria posible. Con estos dos objetivos, mejora de la sensibilidad, y descenso de la morbilidad quirúrgica, el Departamento de Dermatología y el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Virgen Macarena incorporaron una gammacámara portátil (Sentinella®), que empleada en el período intraoperatorio mejoraría la tasa de identificación del GC con una baja tasa de complicaciones quirúrgicas. El presente estudio describe la técnica de BSGC radioguiada mediante gammacámara portátil y analiza los resultados de efectividad y morbilidad.

### **7.1 Biopsia selectiva del ganglio centinela guiada mediante gammacámara portátil y efectividad.**

**Resultados con contrato de cesión de derechos publicado en:**

**-Actas Dermosifiliogr.2015;106:408-14**

### **7.2 Biopsia selectiva del ganglio centinela guiada mediante gammacámara portátil y morbilidad**

**Resultados con contrato de cesión de derechos publicado en:**

**-Actas Dermosifiliogr.2015;106:408-14**

### **7.3 Factores predictivos del estado del ganglio centinela y de la afectación metastásica.**

Varios estudios han intentado determinar los factores clinicopatológicos que pueden predecir con exactitud la positividad del ganglio centinela. Mientras que algunos factores parecen claramente relacionado hay una considerable variación en los resultados

y en la importancia predictiva de algunos factores. El espesor de Breslow ha sido el factor predictivo independiente más importante para la positividad del GC en los estudios más relevantes<sup>36,37,38,39</sup>. El índice mitótico, la presencia de ulceración, la ausencia de infiltrado linfocitario tumoral, el nivel de Clark, la localización y la edad son otros factores que están frecuentemente relacionados con positividad del ganglio centinela.

Con respecto a la afectación metastásica y por tanto la supervivencia del paciente tanto global como libre de enfermedad el estatus ganglionar ha demostrado ser un factor predictivo independiente muy importante.

En este estudio, se determinó la capacidad de una serie de factores clínicos e histológicos de predecir la positividad del ganglio centinela y la aparición de enfermedad metastásica en una serie de pacientes con melanoma tratados unicéntricamente.

#### ***Espesor tumoral (Índice de Breslow).***

El espesor de Breslow es considerado como el principal factor predictivo del resultado de la BSCG y está incluido como el principal criterio para la realización de la misma<sup>40</sup>. Se recomienda la realización de la técnica cuando el índice de Breslow es superior a 1 mm porque se considera que hay un riesgo superior a un 10% de tener afectación ganglionar. Por debajo de ese espesor el riesgo de afectación ganglionar disminuye al 3%<sup>41,42</sup> y solo se considera si hay otros factores pronósticos negativos asociados.

En nuestro estudio en el análisis univariado no obtuvimos datos estadísticamente significativos con la estratificación de Breslow <1, 1,01-4 y >4 pero si mediante estudios no paramétricos con medias ( $p = 0,044$  test de MW para GC y  $p=0,008$  test de KW para afectación metastásica). Este resultado es consistente con otros estudios publicados que muestran relación entre el aumento del espesor del melanoma primario y la presencia de metástasis ganglionares y afectación metastásica<sup>4,43,44</sup>. En el análisis estadístico multivariado, el espesor de Breslow, reconocido como uno de los factores predictivos más

reproducibles no mostró una relación estadísticamente significativa. Este resultado podría explicarse porque muchas variables histológicas como el espesor de Breslow, los niveles de Clark y la ulceración están correlacionadas entre sí y actúan como factores de confusión.

### **Índice de Clark**

El valor pronóstico del nivel de Clark para la presencia de GC positivo ha sido controvertido en otros estudios. En nuestra serie encontramos una relación entre el aumento del nivel y la presencia del GC positivo en el análisis univariado ( $p = 0,036$ ) que también se observan cuando estratificamos en macro y micrometastásis ( $p=0,013$ ) y se relacionan con nivel de Clark III o superiores. Posteriormente en el análisis multivariado no se corroboraron estos datos ( $p=0,066$ ). Con respecto a la afectación metastásica no se observó datos estadísticamente significativos relacionados con el nivel de Clark.

### **Ulceración**

La presencia de ulceración en nuestro estudio se asocia de manera muy significativa a la presencia de GC positivo tanto en el estudio simple como el estratificado en macro y micrometástasis en el análisis univariado con valores de  $p = 0,006$  y  $p=0,021$  respectivamente. Datos que posteriormente no se observaron estadísticamente significativos en el análisis multivariados. Muchos autores han encontrado esta asociación en las series <sup>46,47</sup> la ulceración está asociada negativamente con la supervivencia en todos los subgrupos de Breslow del melanoma<sup>47</sup>, lo que ha hecho que esté incluida en la clasificación TNM de la AJCC desde su sexta edición<sup>2</sup>. En contraste con estos datos, Sondak et al.<sup>48</sup> no encuentran asociación entre la presencia de ulceración y el resultado positivo del GC, lo que atribuyen a las distintas posibles causas de la ulceración y al error que puede inducir su presencia al medir el Breslow. En nuestro estudio se incluyó para la

técnica de la BGC a los pacientes con Breslow > 1mm y la presencia de ulceración según recomendación de la AJCC<sup>2</sup>.

### ***Índice mitótico***

El IM del melanoma primario ha demostrado ser un potente factor pronóstico independiente en la supervivencia de los pacientes con melanoma. Datos de la AJCC Melanoma Staging Database muestran una correlación negativa entre el aumento del IM y la supervivencia. La AJCC ha incluido el  $IM \geq 1/mm^2$  del melanoma primario como T1b en la clasificación TNM por su asociación a una menor supervivencia, pero no hay suficientes datos para determinar el riesgo de micrometástasis ganglionares en los pacientes con un  $IM \geq 1/mm^2$ .

En nuestro estudio el 100% de los pacientes con GC positivo tuvieron un IM cuantificable, es decir alguna mitosis aunque fuera mayor o menor de 1 mitosis por campo tuvieron un  $IM \geq 1/mm^2$ , en cambio en el 82,5% de los pacientes con GC negativo no se observó ninguna mitosis. Las diferencias fueron estadísticamente significativas tanto en el análisis univariado,  $p=0,000$  para GC positivo como estratificado en macro y micrometástasis ( $p=0,038$ ). El análisis multivariado confirmó al IM como factor independiente ( $p=0,013$ ) con una Odd Ratio de 4,84 y IC95% (1,39-16,91). Esta significación viene determinada por la estratificación de ausente y menos de una mitosis por campo que en la mayoría de estudios se recogen conjuntamente.

### ***Infiltrado linfoide tumoral***

Taylor et al.<sup>49</sup> fueron los primeros en describir una relación significativa entre la ausencia de ILT y la presencia de metástasis regionales. Estos autores encuentran además que los pacientes con ausencia de ILT presentaron mayor frecuencia de recurrencias en los ganglios linfáticos regionales, pero tienen una proporción similar de recurrencias a distancia que aquellos casos con presencia de infiltrado inflamatorio, lo que



podría explicar, al menos en parte, este fenómeno.

El ILT estuvo presente tanto de forma leve como intensa en un 86,25% de los pacientes con GC negativo y solo presente pero de forma leve en el 50% de los pacientes con GC positivo. La ILT fue estadísticamente significativa en el análisis univariado en relación con el GC positivo ( $p=0,010$ ) pero posteriormente en el análisis multivariado no se comportó como variable independiente ( $p=0,419$ ). No presentó relación predictiva para afectación metastásica.

### ***Subtipo de melanoma (tipo clínico-patológico)***

En cuanto al tipo clínico-patológico de melanoma (melanoma de extensión superficial, melanoma nodular, lentigo maligno melanoma y melanoma lentiginoso acral) no parece que exista una influencia de estas formas de crecimiento sobre el pronóstico del paciente<sup>50</sup>. Sin embargo, debido a que el melanoma nodular se caracteriza por un crecimiento infiltrativo desde el inicio de su desarrollo, este suele presentar peor pronóstico que el melanoma de extensión superficial. Por ello, no se acepta actualmente que la forma clínico-patológica de melanoma determine el pronóstico del paciente de forma independiente al espesor del tumor o al estadio clínico.

Con respecto al tipo clínico-patológico la variable mas frecuente en pacientes con GC+ fue el melanoma nodular con un 60% y el MLA con un 40%, resultados parecidos en relación con la afectación metastásica melanoma nodular 63%, MLA 24% y MES 13%. Pero estos datos no fueron estadísticamente significativos en el análisis univariado.

### ***Localización***

Aunque en algunos estudios se ha comprobado como factor pronóstico independiente, esta no se incluye en el sistema de estadificación TNM. Los pacientes con lesiones localizadas en las extremidades, excepto en manos y pies, presentan un mejor pronóstico que cuando el melanoma se localiza en el tronco y polo cefálico. Globalmente, las localizaciones que revisten un peor pronóstico son las manos, pies, y el cuero

cabelludo. Los melanomas axiales y acrales (manos y pies) han demostrado también un peor pronóstico que los melanomas en localizaciones no acrales de las extremidades.

La localización axial produce una menor afectación relativa del GC que los melanomas en extremidades en tumores gruesos y en melanomas menores de 2 mm con presencia de ulceración. Sin embargo, se relacionan con una peor SLE y supervivencia global en algunos trabajos. Este hecho, ciertamente contradictorio, se ha relacionado con un aumento de la vascularización en tumores de localización axial, sobre todo en la región de la cabeza y el cuello, por tanto con una mayor probabilidad de metástasis hematógenas o, en el sentido opuesto, existe una menor proporción de GC afectados por la complejidad del sistema linfático a este nivel, lo que dificulta su localización<sup>51</sup>.

En nuestro estudio no hubo diferencias significativas en relación con la localización estratificada en axial y extremidades, ya que los pacientes con ganglio centinela positivo se localizaban de forma equivalente (50%) para cada variable, aunque si encontramos mas pacientes con GC positivo localizados los miembros inferiores, datos que no fueron estadísticamente significativos. En relación con la afectación metastásica la distribución fue similar.

### **Edad**

Aunque no es un factor considerado en el sistema de clasificación TNM de la AJCC<sup>2</sup>, varios estudios han demostrado una influencia de la edad del paciente sobre el pronóstico final, estableciendo que los pacientes mayores de 65 años, especialmente varones muestran un peor pronóstico que los pacientes más jóvenes. Además, en los pacientes de edad avanzada la presencia de metástasis a distancia es más frecuente que en jóvenes, los cuales desarrollan con más frecuencia enfermedad locorregional. La inmunodepresión, propia de la edad avanzada, probablemente sea la causa de la rápida progresión de la enfermedad en estos casos.

### **Sexo**

Los resultados de los diferentes estudios son contradictorios, aunque parece que las mujeres tienen un pronóstico ligeramente mejor, ya que suelen presentar melanomas más finos, localizados en las extremidades y no ulcerados. En los varones son algo más frecuentes los melanomas del tronco, gruesos y ulcerados. Algunos estudios demuestran que el sexo es una variable independiente y que los varones tienen peor pronóstico.

Las variables edad, sexo no fueron significativas en el análisis univariado. La edad ha sido un tema debatido en los resultados del GC<sup>45,48</sup>. Algunos autores han detectado una menor afectación ganglionar en los pacientes de mayor edad pese a tener menor tiempo libre de enfermedad y supervivencia<sup>52</sup>. Estas diferencias podrían explicarse por una disfunción linfática asociada a la edad como muestra el estudio de Conway et al. en el que encuentran una disminución del flujo y captación de radiocoloide con el incremento de edad<sup>58</sup>. La relación entre el sexo y el resultado de la BGC no está establecida, habiendo estudios que muestran mayor número de GC positivos en varones<sup>48,59,60</sup> y otros que no la encuentran<sup>61,62</sup>. En nuestro estudio encontramos un mayor porcentaje de mujeres con GC positivo ( mujeres 12,24% frente al 9,75% en mujeres), pero este resultado no fue estadísticamente significativo.

### **Regresión**

La regresión histológica está presente en un 46% de todos los melanomas, y estando presente en el 70% de los pacientes con GC positivo y el 38% de los pacientes con afectación metastásica. La dificultad radica en que su ponderación no está estandarizada<sup>63</sup>, estando compuesta por cantidades variables de tejido fibroso, linfocitos, neoformación vascular y melanófagos que sustituyen al melanoma primario. Su medición da lugar a resultados dispares porque depende de la definición de la misma y de la subjetividad del dermatopatólogo. En nuestro estudio no hallamos relación significativa entre la presencia de regresión y la positividad de la BSGCG<sup>63</sup>.

### **Invasión vascular, linfoide y perineural.**

La invasión por células del melanoma se encuentra directamente relacionada con la profundidad del tumor primario. Aunque ha sido considerada en algunos estudios como factor independiente de mal pronóstico, esto no se ha confirmado en la actualidad<sup>63</sup>. Los datos en relación con invasión linfoide, vascular y perineural tampoco demostraron ser factores predictivos en el análisis univariado. Lo mismo ocurrió con las variables clínicas en relación con el fototipo, color de ojos o cabello y número de nevos.

### ***Ganglio centinela positivo y afectación metastásica***

Los resultados del *MSTL-I* de Morton y cols.<sup>5,6</sup> establecen que el estado del ganglio centinela fue el predictor más fuerte de recurrencia de la enfermedad o la muerte por melanoma. Estos datos también son coincidentes en nuestro estudio ya que el análisis univariante mostró que las variables que se relacionaron con la enfermedad metastásica fueron el espesor de Breslow, la ulceración, un mayor índice mitótico, la invasión vascular linfática tumoral y el ganglio centinela positivo. Pero después de incluir estas variables en un análisis de regresión logística múltiple solo el GC positivo se relacionó de forma independiente ( $p = 0,014$ ). Con respecto a los pacientes con GC positivo, el 30% de ellos tuvo posteriormente en el seguimiento afectación metastásica frente al 8,75% de los pacientes con GC negativo. Estos datos afectaron a la SLE, observando peor supervivencia para los pacientes con GC positivo ( $p = 0,003$ ) (Long Rank 8,693), pero no a la SG. Por tanto estos resultados establecen la importancia de estatus del ganglio centinela como factor pronóstico válido.

## **7.4 Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad y BSGCG**

Los datos obtenidos en nuestro estudio respecto a las tasas de SLE (91,1%) y SG (95,5%) son mejores que en la mayoría de estudios relevantes. Cuando estratificamos por estadio inicial observamos que para los pacientes con estadio I las tasas de SLE y SG son del 98,1%, resultados bastante similares que los publicados por la AJCC<sup>2</sup> (93% para

estadio IA), estadio II SLE (85,1%) y SG (92,59%) datos muy diferentes encontrando por ejemplo una SG para pacientes con estadio IIIC a 10 años de 39% en los resultados publicados por la AJCC y por ultimo resultados también bastante diferentes en pacientes en estadio III, nuestros datos son de SLE (72,2%) y SG (90,9%) y los datos de la AJCC para SG a 5 años varían desde 78%, 59% y 40% en pacientes con estadio IIIA, IIIB y IIIC respectivamente ( $p<.0001$ ). Estas diferencias se justifican posiblemente por el tiempo de seguimiento, ya que los datos en relación con SLE con el tiempo tienden a ser similares a los de SG.

La estratificación de el índice de Breslow nos muestra unas tasas de SLE y SG del 100% en pacientes con  $<1\text{mm}$ , SLE (91,1%) y SG (94,9%) para los pacientes con espesor 1,01-4mm y SLE (72,7%) y SG (90,2%) para los pacientes de mas de 4mm, observando como a mayor índice de Breslow peor pronóstico como en el resto de estudios.

Las tasas de GC positivos (11%) son similares a otros estudios importantes como el de Morton y col.<sup>6</sup> que en una muestra de 770 pacientes tuvieron unas tasas del 16%. Posteriormente en el seguimiento en el grupo de GC negativo tuvieron afectación ganglionar en un 3,70%, tasas bajas en relación con la incidencia acumulada en el estudio de Morton y col.<sup>6</sup> (21%). Las diferencias fundamentales en relación a nuestro estudio es el tiempo de seguimiento que es menor, 10 años para el estudio de Morton y col.<sup>6</sup> y posiblemente que la mitad de los casos (5,5%) con GC positivo se trataba de micrometástasis que no cursaron con enfermedad ganglionar regional posterior.

En nuestro estudio la SLE estratificada en GC positivo y negativo si se comporto estadísticamente significativa, observando peor supervivencia para los pacientes con GC positivo ( $p=0,003$ )(Long Rank 8,693). Para la SG, aunque la supervivencia fue menor para los pacientes con GC positivos no se obtuvieron datos estadísticamente significativos ( $p=0,137$ )(Long Rank 2,209).

### ***Comparación con MSTL-1***

El ensayo del Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-I)<sup>4,5,6</sup> se inició en 1994 para determinar si la biopsia del ganglio centinela se podría utilizar para identificar a los pacientes con ganglios metastásicos clínicamente ocultos a los cuales se les realizaría una linfadenectomía posterior obtendría mejores resultados que la linfadenectomía completa realizada sólo cuando el paciente presentase afectación ganglionar metastásica durante su seguimiento. El periodo de reclutamiento finalizó en 2002 con un muestra de 2001 pacientes. Los resultados a 5 años publicados en 2006<sup>5</sup> exponían los resultados respecto a los pacientes que tenían melanomas primarios de grosor intermedio (definido como 1,20-3,50 mm). Posteriormente se publicaron los resultados de 10 años seguimiento de datos para ese grupo, así como para los pacientes con melanomas primarios de espesor grueso (definido como > 3,50 mm). Los criterios para la inclusión en el MSLT, incluían tanto el espesor de Breslow como el nivel de Clark. Los candidatos para su inclusión eran pacientes que presentaban melanomas cutáneos con nivel de Clark III con un espesor de Breslow de 1.00 mm o más o melanomas de nivel de Clark IV o V con cualquier espesor de Breslow. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a someterse a una escisión con márgenes del melanoma primario y la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela (grupo de biopsia, 60% de los pacientes) o escisión amplia, más la observación postoperatoria ganglionar (grupo de observación, 40%). Los pacientes del grupo de biopsia fueron sometidos a linfadenectomía completa si detectaba afectación metastásica en los ganglios centinela tanto mediante examen con hematoxilina y eosina como mediante estudio inmunohistoquímico con S-100, HMB-45, y Melan-A.

La aleatorización se estratificó en función del espesor de Breslow (1,20 a 1,79, 1,80 a 3,50, o > 3,50 mm) y localización del tumor primario (extremidad o no extremidad). El motivo por el que Morton et al. escogieron este nivel de corte para el análisis fue el resultado de los estudios preliminares que señalaban que en este subgrupo de pacientes

la diferencia entre la linfadenectomía electiva o tras la detección clínica de afectación ganglionar sí que afectaría a la supervivencia. La muestra del estudio incluyó a 2001 pacientes, con 1.347 en el grupo con melanomas intermedia de espesor, 340 en el grupo con melanomas delgados (definida como <1,20 mm), y 314 en el grupo de con melanomas gruesos.

En los resultados no hubo diferencia significativa relacionada con el tratamiento en las tasas de supervivencia global a 10 años. Las tasas de supervivencia libre de enfermedad fue significativamente mayor en el grupo de biopsia que en el grupo de observación. Entre los pacientes con melanomas de espesor intermedio, la tasa fue de  $71,3 \pm 1,8\%$  en el grupo de biopsia en comparación con  $64,7 \pm 2,3\%$  en el grupo de observación (riesgo relación de recurrencia o metástasis, 0,76; 95% CI, 0,62 a 0,94;  $P = 0,01$ ); entre los pacientes con melanomas gruesos, las tasas respectivas fueron  $50,7 \pm 4,0\%$  y  $40,5 \pm 4,7$  (hazard ratio, 0,70; IC 95%, 0,50-0,96;  $P = 0,03$ ). En nuestro estudio observamos que las tasas de supervivencia libre de enfermedad fueron de 91,5% y las de supervivencia global del 95,7% para los melanomas de espesor intermedio. Para los melanomas de espesor grueso las tasas de SLE fueron de 73,3% y de SG de 86,6%. Nuestros datos son mejores en términos de supervivencia, esto puede deberse a que el tiempo de observación difiere de forma importante. No obstante en los estudios previos realizados a 5 años<sup>5</sup>, en el grupo de espesor intermedio presenta peores datos de TLE que el nuestro 78% vs 91,5% de los pacientes con melanoma.

Al menos un ganglio centinela se identificó en 99,4% de los pacientes con melanomas de grosor intermedio, siendo en nuestro estudio el 100% de los casos. Los resultados del estudio de Morton y col.<sup>6</sup> confirman que la biopsia del ganglio centinela determina el estado patológico de la cuenca ganglionar en el 96% de los casos y es el indicador pronóstico más potente, mismo resultado que en nuestro estudio ya que el 96,3% de los pacientes con GC negativo no presentó durante el seguimiento enfermedad

ganglionar regional. Los datos a largo plazo del ensayo MSLT-1<sup>6</sup> también confirman que el manejo del ganglio centinela protege a los pacientes de la recurrencia de melanoma, en particular de la recurrencia ganglionar confirmando que para los pacientes con melanomas de grosor intermedio que tienen metástasis ganglionares clínicamente ocultas, la intervención temprana disminuye el riesgo de recidiva ganglionar, metástasis a distancia, y la muerte por melanoma. En este ensayo multicéntrico no se observó una mejora en la SLE y SG entre pacientes con melanomas de espesor grueso. Aunque algunos de estos pacientes con metástasis ganglionares pueden beneficiarse de una linfadenectomía, los hallazgos de este estudio sugieren que el momento de la intervención no es tan crítica como lo es para los pacientes con melanomas de espesor intermedio.



## Conclusiones

- Este estudio pone de manifiesto que la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela radioguiada con visión directa tiene un alto grado de efectividad ya que permite completar la detección y disección de al menos un ganglio centinela en el 100% de los casos.
- Al tratarse de una técnica menos invasiva permite disminuir la morbilidad con respecto a la técnica anterior, cuestión que consideramos esenciales en una técnica quirúrgica que a día de hoy no tiene una clara intención terapéutica.
- El espesor de Breslow es considerado como el principal factor predictivo del resultado de la BSCG y está incluido como el principal criterio para la realización de la misma, en nuestro estudio encontramos una relación que define que a mayor espesor de Breslow mayor probabilidad de presentar afectación metastásica del ganglio centinela.
- El valor pronóstico del nivel de Clark para la presencia de GC positivo ha sido controvertido en otros estudios. En nuestra serie encontramos una relación entre los niveles mas altos del nivele de Clark y la presencia del GC positivo.
- La presencia de ulceración en nuestro estudio se asocia de manera muy significativa a la presencia de GC positivo tanto en el estudio simple como el estratificado en macro y micrometástasis.
- El IM del melanoma primario ha demostrado ser un potente factor pronóstico independiente en la supervivencia de los pacientes con melanoma, hecho que se corrobora en nuestro estudio comportándose como variable independiente.
- Encontramos una relación significativa entre la ausencia de ILT y la positividad del GC aunque esta variable no se compor to de forma independiente.
- Los resultados del estudio confirman que la biopsia del ganglio centinela determina el estado patológico de la cuenca ganglionar en el 96,3% de los casos y es el

indicador pronóstico más potente, mismos resultados que en los estudios mas importantes al respecto.

- Los datos obtenidos en nuestro estudio respecto a las tasas de SLE y SG son mejores que en la mayoría de estudios relevantes especialmente en pacientes con estadio III aunque estos datos están condicionados por el tamaño muestral ya que hubo poco pacientes con afectación ganglionar.
- En nuestro estudio la SLE estratificada en GC positivo y negativo se comportó de forma estadísticamente significativa observando tasas de supervivencia menores para los pacientes con GC positivo. Por tanto podemos afirmar que la afectación del ganglio centinela se comporta como un valor pronóstico potente y por tanto su detección mediante la BSGC va a ser crucial para el estadiaje del paciente.
- La SG fue menor para los pacientes con GC positivos aunque no se obtuvieron datos estadísticamente significativos probablemente condicionados por el tiempo de seguimiento.

## Bibliografía

- 1.- Kauffmann RM, Chen SL. Workup and staging of malignant melanoma. Surg Clin North Am. 2014;94:963-72.
2. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol 2009;27:6199-6206.
3. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Colome MI, et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. J Clin Oncol. 1999;17:976–983.
4. Morton DL, Hoon DS, Cochran AJ, Turner RR, Essner R, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: therapeutic utility and implications of nodal microanatomy and molecular staging for improving the accuracy of detection of nodal micrometastases. Ann Surg 2003; 238(4):538–549.
5. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. N Engl J Med 2006; 355(13):1307–1317.
6. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final Trial Report of Sentinel-Node Biopsy versus Nodal Observation in Melanoma. N Engl J Med. 2014 Feb 13;370(7):599-609.
7. A. Tejera-Vaquero, P. Martín-Cuevas, E. Gallego, E. Herrera-Acosta, V. Traves, E. Herrera-Ceballos y E. Nagore. Factores predictivos del estado del ganglio centinela en el melanoma cutáneo: análisis mediante un árbol de clasificación y regresión. Actas Dermosifiliogr. 2015;106(3):208-218.
8. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. J Clin Oncol 2001; 19(16):3622–3634.
9. Garbe C, Buttner P, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H et al. Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. Cancer 1995; 75(10):2484–2491.

10. Li N, Mangini J, Bhawan J. New prognostic factors of cutaneous melanoma: a review of the literature. *J Cutan Pathol* 2002; 29(6):324–340.
- 11.- Speijers MJ, Bastiaannet E, Sloot S, et al. Tumor mitotic rate added to the aquation: melanoma prognosis factor changed?. *Ann Surg Oncol*:2015. *In press*.
- 12.- Bartlett EK, Gimotty PA, Sinnamon AJ, et al. Clark level risk stratifies patients with mitogenic thin melanomas for sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2014;21: 643-9.
- 13.- Dandekar M1, Lowe L, Fullen DR, et al. Discordance in histopathologic evaluation of melanoma sentinel lymph node biopsy with clinical follow-up: results from a prospectively collected database. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:3406-11.
- 14.- Clark Jr WH, Elder DE, Guerry D, Braitman LE, Trock BJ, Schultz D. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst*. 1989;81:1893—904.
- 15.- Schuchter L, Schultz DJ, Synnestvedt M, Trock BJ, Guerry D, Elder DE, et al. A prognostic model for predicting 10-year survival in patients with primary melanoma. The pigmented lesions group. *Ann Int Med*. 1996;125:369-75.
- 16.- Austin PF, Cruse CW, Lyman G, Schroer K, Glass F, Reintgen DS. Age as a prognostic factor in the malignant melanoma population. *Ann Surg Oncol*. 1994;1:487-94.
- 17.- Lindholm C, Andersson R, Dufmats M, Hansson J, Ingvar C, Möller T, et al. Invasive cutaneous malignant melanoma in Sweden, 1990-1999. A prospective, population-based study of survival and prognostic factors. *Cancer*. 2004;101:2067-78.
- 18.- Clinical and Sociodemographic Characteristics Associated With Thick Melanomas A Population-Based, Case-Case Study in France
- 19.- Tejera-Vaquerizo A, Barrera-Vigo MV, López-Navarro N, et al. Growth rate as prognostic factor in localized invasive cutaneous melanoma. *JEADV* 2010;24:147-54.

20. Johnson TM, Bradford CR, Gruber SB, Sondak VK, Schwartz JL. Staging workup, sentinel node biopsy, and followup tests for melanoma: update of current concepts. *Arch Dermatol* 2004; 140(1):107–113.
21. Lens MB, Dawes M, Newton-Bishop JA, Goodacre T. Tumour thickness as a predictor of occult lymph node metastases in patients with stage I and II melanoma undergoing sentinel lymph node biopsy. *Br J Surg* 2002; 89(10):1223–1227.
22. Chakera AH, Hesse B, Berak Z, et al. EANM-EORTC general recommendations for centinela node diagnostics in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1713-42.
23. Landi G, Polverelli M, Moscatelli G, Morelli R, Landi C, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with primary cutaneous melanoma: study of 455 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000 Jan;14(1):35-45.
24. Silverio AM, McRae MC, Ariyan S, Narayan D. Management of the difficult sentinel lymph node in patients with primary cutaneous melanoma. *Ann Plast Surg*. 2009;62:564–569.
25. Aarsvod JN, Greene CM, Mintzer RA, Grant SF, Styblo TM, et al. Intraoperative gamma imaging of axillary sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Phys Med* 2006; 21(Suppl. 1): 76–79.
26. Mathelin C, Salvador S, Huss D, Guyonnet L. Precise localization of sentinel lymph nodes and estimation of their depth using a prototype intraoperative mini gamma-camera in patients with breast cancer. *J Nucl Med*. 2007;48:623–629.
27. Vermeeren L, Valdes Olmos RA, Meinhardt W, Bex A, Van der Poel HG, et al. Intraoperative radioguidance with a portable gamma camera: a novel technique for laparoscopic sentinel node localisation in urological malignancies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 1029–1036.

28. Ortega J, Ferrer-Rebolleda J, Cassinello N, Lledo S. Potential role of a new hand-held miniature gamma camera in performing minimally invasive parathyroidectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 165–169.
29. Vermeeren L, Valdes Olmos RA, Klop WM, Balm AJ, van den Brekel MW. A portable gamma-camera for intraoperative detection of sentinel nodes in the head and neck region. *J Nucl Med* 2010; 51: 700–703.
30. Mathelin C, Salvador S, Croce S, Andriamisantratsoa N, Huss D, Guyonnet JL. Optimization of sentinel node biopsy in breast cancer using an operative gamma camera. *World J Surg Oncol.* 2007;5:132.
31. Paredes P, Vidal-Sicart S, Zanon G, Roé N, Rubí S, et al. Radioguided occult lesion localization in breast cancer using an intraoperative portable gamma camera: first results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35:230-235.
32. I Stoffels, T Poeppel, C Boy, S Mueller, F Wichmann, et al. Radio-guided surgery: advantages of a new portable c-camera (Sentinella) for intraoperative real time.
33. Morton, D.L., Wen, D.-R., Wong, J.H., et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.*1992; 127: 392–9.
34. Leong SP, Steinmetz I, Habib FA, McMillan A, Gans JZ, et al. Optimal selective sentinel lymph node dissection in primary malignant melanoma. *Arc Surg.* 1997; **132**: 666–72.
35. Kapteijn BA, Nieweg OE, Liem I, Mooi WJ, Balm AJ, et al. Localizing the sentinel node in cutaneous melanoma: gamma probe detection versus blue dye. *Ann Surg Oncol.* 1997; **4**: 156–60.
36. Mocellin S, Thompson JF, Pasquali S, Montesco MC, Pilati P, Nitti D, et al. Sentinel node status prediction by four statistical models: results from a large bi-institutional series (n = 1132). *Ann Surg.* 2009;250:964-9.



37. Stitzenberg KB, Groben PA, Stern SL, Thomas NE, Hensing TA, Sansbury LB, et al. Indications for lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in patients with thin melanoma (Breslow thickness  $\leq$  1.0 mm). *Ann Surg Oncol*. 2004;11: 900-6.
38. Paek SC, Griffith KA, Johnson TM, Sondak VK, Wong SL, Chang AE, et al. The impact of factors beyond Breslow depth on predicting sentinel lymph node positivity in melanoma. *Cancer*. 2007;109:100-8.
39. Kruper LL, Spitz FR, Czerniecki BJ, Fraker DL, Blackwood- Chirchir A, Ming ME, et al. Predicting sentinel node status in AJCC stage I/II primary cutaneous melanoma. *Cancer*. 2006;107:2436-45.
40. Bichakjian CK, Halpern AC, Johnson TM, Foote HA, Grichnik JM, Swetter SM, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:1032-47.
41. Stebbins WG, Garibyan L, Sober AJ. Sentinel lymph node biopsy and melanoma: 2010 update Part I. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:723-34.
42. Johnson TM, Sondak VK, Bichakjian CK, Sabel MS. The role of sentinel lymph node biopsy for melanoma: evidence assessment. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:19-27.
43. Mraz-Gernhard S, Sagebiel RW, Kashani-Sabet M, Miller III JR, Leong SP. Prediction of sentinel lymph node micrometastasis by histological features in primary cutaneous malignant melanoma. *Arch Dermatol*. 1998;134:983-7.
44. Kruper LL, Spitz FR, Czerniecki BJ, Fraker DL, Blackwood- Chirchir A, Ming ME, et al. Predicting sentinel node status in AJCC stage I/II primary cutaneous melanoma. *Cancer*. 2006;107:2436-45.
45. Roach BA, Burton AL, Mays MP, Ginter BA, Martin RC, Stromberg AJ, et al. Does mitotic rate predict sentinel lymph node metastasis or survival in patients with intermediate and thick melanoma? *Am J Surg*. 2010;200:759-63.

46. Karakousis GC, Gimotty PA, Botbyl JD, Kesmodel SB, Elder DE, Elenitsas R, et al. Predictors of regional nodal disease in patients with thin melanomas. *Ann Surg Oncol*. 2006;13: 533-41.
47. McMasters KM, Wong SL, Edwards MJ, Ross MI, Chao C, Noyes RD, et al. Factors that predict the presence of sentinel lymph node metastasis in patients with melanoma. *Surgery*. 2001;130:151-6.
48. Sondak VK, Taylor JM, Sabel MS, Wang Y, Lowe L, Grover AC, et al. Mitotic rate and younger age are predictors of sentinel lymph node positivity: Lessons learned from the generation of a probabilistic model. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:247-58.
49. Taylor RC, Patel A, Panageas KS, Busam KJ, Brady MS. Tumor-infiltrating lymphocytes predict sentinel lymph node positivity in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:869-75.
50. Alonso SR, Ortiz P, Pollán M et al. Progression in cutaneous malignant melanoma is associated with distinct profiles: a tissue microarray-based study. *Am J Pathol* 2004;164:193-203.
51. Leong SP. Role of selective sentinel lymph node dissection in head and neck melanoma. *J Surg Oncol*. 2011;104:361-8.
52. Rousseau Jr DL, Ross MI, Johnson MM, Prieto VG, Lee JE, Mansfield PF, et al. Revised American Joint Committee on Cancer staging criteria accurately predict sentinel lymph node positivity in clinically node-negative melanoma patients. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:569-74.
58. Conway WC, Faries MB, Nicholl MB, Terando AM, Glass EC, Sim M, et al. Age-related lymphatic dysfunction in melanoma patients. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:1548-52.
59. Kunte C, Geimer T, Baumert J, Konz B, Volkenandt M, Flaig M, et al. Prognostic factors associated with sentinel lymph node positivity and effect of sentinel status on

survival: An analysis of 1049 patients with cutaneous melanoma. *Melanoma Res.* 2010;20:330-7.

60. Karakousis GC, Gimotty PA, Botbyl JD, Kesmodel SB, Elder DE, Elenitsas R, et al. Predictors of regional nodal disease in patients with thin melanomas. *Ann Surg Oncol.* 2006;13: 533-41.

61. Mocellin S, Thompson JF, Pasquali S, Montesco MC, Pilati P, Nitti D, et al. Sentinel node status prediction by four statistical models: results from a large bi-institutional series (n = 1132). *Ann Surg.* 2009;250:964-9.

62. Roach BA, Burton AL, Mays MP, Ginter BA, Martin RC, Stromberg AJ, et al. Does mitotic rate predict sentinel lymph node metastasis or survival in patients with intermediate and thick melanoma? *Am J Surg.* 2010;200:759-63.

63. Requena C, Botella-Estrada R, Traves V, Nagore E, Almenar S, Guillen C. Problems in defining melanoma regression and prognostic implication. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:759-66.

64. Venna SS, Thummala S, Nosrati M, Leong SP, Miller JR 3rd, Sagebiel RW, et al. Analysis of sentinel lymph node positivity in patients with thin primary melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:560-7.

